

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af tolvaptan som mulig standardbehandling til autosomal dominant polycystisk nyresygdom

Handelsnavn	Jinarc
Generisk navn	Tolvaptan
Firma	Otsuka Pharma Scandinavia AB
ATC-kode	C03XA01
Virkningsmekanisme	Tolvaptan blokerer nyrenes vasopressin type 2-receptorer, hvorved celleproliferation nedsættes. Dette hæmmer progression af cysteudvikling.
Administration/dosis	Tabletter administreres to gange dagligt under et split dose-regime på enten 45 mg og 15 mg; 60 mg og 30 mg; eller 90 mg og 30 mg afhængigt af tolerabilitet.
EMA-indikation	Jinarc er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD-stadie 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom.
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	20978
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	6

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** tolvaptan som mulig standardbehandling til patienter med hastigt progredierende autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) i CKD-stadie 1-3, idet der ikke er dokumenteret en klinisk merværdi.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?
- Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

ADPKD er karakteriseret ved fremkomst af væskefyldte cyster i nyrerne, som medfører nyreinsufficiens og i sidste ende kan progrediere til terminalt nyresvigt (end stage renal disease, ESRD), hvor patienter får behov for dialyse eller transplantation. ADPKD inddeles i fem CKD-stadier. Derudover har nogle patienter hurtig progredierende sygdom, som dermed er kandidater til behandling med tolvaptan. I Danmark findes der cirka 350 patienter med ADPKD i CKD-stadie 1-3 med hurtig progression. Incidensen af nye tilfælde skønnes at være på 30 tilfælde årligt. Der findes ingen kurativ behandling for ADPKD.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende tolvaptan fra Otsuka Pharma Scandinavia AB den 2. oktober 2017 og den endelige ansøgning den 23. marts 2018.

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 28. juni 2018 er 13 uger og 6 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tolvaptan sammenlignet med placebo har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patienter med ADPKD med hastigt progredierende sygdom. Den kliniske merværdi gælder for den samlede population af patienter i CKD-stadie 1-3 (klinisk spørgsmål 1), samt for hver enkelt gruppe af patienter i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 (klinisk spørgsmål 2-4).

4 Høring

Otsuka Pharma Scandinavia AB har den 28. maj 2018 indsendt et høringssvar, som opponerede imod kategoriseringen af tolvaptan. Høringssvaret baserer sig på argumenter, som indgår i Medicinrådets overvejelser vedr. tolvaptan og eksplicit er adresseret i protokollen og vurderingsrapporten. Medicinrådet finder derfor ikke, at høringssvaret giver anledning til at ændre kategoriseringen af tolvaptans kliniske merværdi. Høringssvaret kan ses i bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Meromkostningerne ved at behandle med tolvaptan i forhold til placebo over tre år er estimeret til ca. 377.000 kr. per patient. Budgetkonsekvenserne ved en anbefaling af tolvaptan som mulig standardbehandling forventes at være 7 mill. kr. i år 1, 14 mill. kr. i år 2 og 20,5 mill. kr. i år 3. Meromkostningerne skyldeser næsten udelukkende prisen på tolvaptan. Estimerne er baseret på AIP.

Aftaleprisen er lavere end AIP. Amgros vurderer, at meromkostningerne for tolvaptan ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder. Konklusionen er baseret på den pris, som Amgros har aftalt med Otsuka Pharma Scandinavia AB om indkøb af tolvaptan.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger. Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse kan ses i bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Poul Freese <i>Ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Elvin Odgaard <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jan Carstens <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Peter Marckmann <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Thomas Elung-Jensen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ditte Carlsen Lehtonen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Uggerhøj Andersen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling til Medicinrådet om vurdering af tolvaptan (Jinarc) til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	28-06-2018
Firma	Otsuka Pharma
Lægemiddel	Tolvaptan (Jinarc)
Indikation	Jinarc er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom.

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at tolvaptan (Jinarc) *ikke* anbefales som mulig standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet at behandling med tolvaptan (Jinarc) til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi sammenlignet med BSC.

Behandling med tolvaptan (Jinarc) er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 377.000 kr. sammenlignet med behandling med BSC.

Med den nuværende aftalepris på tolvaptan (Jinarc) vurderer Amgros, at meromkostningerne for tolvaptan (Jinarc) *ikke* er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Otsuka Pharma om indkøb af tolvaptan (Jinarc) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for tolvaptan (Jinarc).

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
Tolvaptan (Jinarc)	BSC	Ikkedokumenterbar klinisk merværdi	Lav-moderat evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på tolvaptan (Jinarc) påvirker nedenstående resultater i moderat grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med tolvaptan (Jinarc) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med BSC.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Tolvaptan (Jinarc)	BSC	377.466

Budgetkonsekvenser

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med tolvaptan (Jinarc) pr. år til ca. 350 patienter. Ansøger antager, at alle patienterne går ind i modellen dag 1, hvorefter patienterne fortsætter hele tidsperioden, svarende til 3 år.

Ansøger antager, at andelen af patienterne af den samlede population som behandles med tolvaptan (Jinarc) stiger over tid, hvis tolvaptan (Jinarc) anbefales som mulig standardbehandling (se tabel 8). Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med tolvaptan (Jinarc), hvis tolvaptan (Jinarc) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tolvaptan (Jinarc) som standardbehandling vil være 7,0 mio. kr. år 1, 14,0 mio. kr. år 2 og 20,5 mio. kr. år 3.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Tolvaptan (Jinarc). Aftalen er gældende fra 14.06.2018 og gælder indtil 30.09.2018 med mulighed for forlængelse.

TOLVAPTAN (JINARC)

BEHANDLING AF PATIENTER MED AUTOSOMAL DO-
MINANT POLYCYSTISK NYRESYGDOM (ADPKD)

Opsummering

Baggrund

Tolvaptan (Jinarc) er som monoterapi indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom. Fagudvalget estimerer at prævalensen er ca. 350 patienter, og incidensen estimeres til 30 patienter per år. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Otsuka Pharma.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med tolvaptan (Jinarc) til følgende population:

- Voksne patienter ADPKD, som er i CKD stadiet 1-3 med hurtigt progredierende sygdom.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af tolvaptan (Jinarc) sammenlignet med behandling med BSC. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- Behandling med tolvaptan (Jinarc) er forbundet med meromkostninger per patient på ca. 377.000 kr., sammenlignet med behandling med BSC.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med tolvaptan (Jinarc) til at være 7,0 mio. kr. år 1, 14,0 mio. kr. år 2 og 20,5 mio. kr. år 3, sammenlignet med BSC.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med tolvaptan (Jinarc) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med BSC. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til tolvaptan (Jinarc).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
EMA	European Medicines Agency
ADPKD	Autosomal dominant polycystisk nyresygdom

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
-------------------------	---

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af ADPKD	6
1.3.1 Behandling med Tolvaptan (Jinarc)	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	10

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	11
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyse	11

4 Budgetkonsekvenser	13
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	13
4.2 Ansøgers følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenser	14

5 Diskussion	16
---------------------	-----------

Referencer	17
-------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Otsuka Pharma
Handelsnavn:	Jinarc
Generisk navn:	Tolvaptan
Indikation:	Jinarc er indiceret til at bremse progressionen af cysteu udvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom.
ATC-kode:	C03XA01

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	23-03-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	23-03-2018
Endelig rapport færdig:	06-06-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	75 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tolvaptan (Jinarc) er som monoterapi indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom. Fagudvalget estimerer at prævalensen er ca. 350 patienter, og incidensen estimeres til 30 patienter per år. Otsuka Pharma (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af tolvaptan (Jinarc) og har den 23.03 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af tolvaptan (Jinarc) som mulig standardbehandling på danske sygehuse til behandling af patienter med ADPKD. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter med ADPKD i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af tolvaptan (Jinarc) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med tolvaptan (Jinarc) med best supportive care (BSC), svarende til placebo.

1.2 Patientpopulation

ADPKD er karakteriseret ved cyster i nyrerne, som skyldes øget cellevækst i nyretubuli. Over tid obstrueres nyretubuli, blodårer og lymfekar, som resulterer i destruktion af nyreepitelets integritet. Dette medfører forstørrede nyrer og nedsat filtreringsfunktion, hvilket kroppen kan kompensere for ved at hæve blodtrykket. Progressionen inddeles i fem CKD (chronic kidney disease) stadier afhængig af glomerulær filtrationsrate (GFR), albuminuri og bagvedliggende årsag.

Fagudvalget vurderer at prævalensen af hurtigt progredierende ADPKD patienter i CKD-stadie 1-3 er ca. 350 patienter, og at incidensen er ca. 30 nye patienter pr. år.(1)

Nuværende behandling af ADPKD er blodtryksænkende behandling.

1.3 Behandling af ADPKD

1.3.1 Behandling med Tolvaptan (Jinarc)

Indikation

Tolvaptan (Jinarc) er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom

Virkningsmekanisme

Tolvaptan (Jinarc) er en selektiv vasopressin-receptorantagonist med affinitet for vasopressin type 2 (V2) receptorerne som udtrykkes i nyretubuli. Blokering af V2 receptorerne forhindrer akkumulering af vand i cysterne samt nedsætter celleproliferationen ved at reducere mængden af cAMP i cellerne.(1)

Dosering

Tolvaptan (Jinarc) skal administreres to gange dagligt i delte dosisregimer med 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eller 90 mg + 30 mg. I overensstemmelse med disse delte dosisregimer er den totale daglige dosis på 60, 90 eller 120 mg.(2)

Komparator:

BSC er valgt som komparator.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med tolvaptan (Jinarc) til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hurtigt progredierende sygdom sammenlignet med BSC:

- Voksne patienter ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom.

Medicinrådet har yderligere tre kliniske spørgsmål, svarende til hver CKD stadie, men ansøger har ikke inkluderet disse subpopulationer i indsendte analyse.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 36 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med tolvaptan (Jinarc) med behandling med BSC.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde mindre justeringer til den initiale model, som ansøger indsendte.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i nævnte population.

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Patienterne forventes efterfølgende at overgå til livsforlængende behandling (dialyse eller nyretransplantation) uanset valg af aktiv behandling, hvorfor dette forløb betragtes som en forskydning og derfor ikke inkluderes i analysen.

I modellen antager ansøger i hovedanalysen, at patienter behandles med tolvaptan (Jinarc) i 3 år. Efter ophørt behandling træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration og lægemidler.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er forholdsvis forenklet i forhold til sygdomsforløbet. I modellen estimeres det gennemsnitlige ressourcetræk med udgangspunkt i behandlingsvarigheden over 3 år i hovedanalysen og over 1 og 5 år i indsendte følsomhedsanalyser.

Ansøger har antaget, at efterfølgende behandling efter progression på aktiv behandling er ens for både tolvaptan (Jinarc) og komparator, og derfor må betragtes som en forskydning af omkostninger, hvorfor omkostningerne ikke inkluderes i analysen. Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig

Amgros vurderer, at modeltilgangen er tilstrækkelig.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. Lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for, hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Patientforløbene forud for valg af behandling antages at være ens. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har udover lægemiddelomkostningerne, inkluderet omkostninger forbundet med monitorering af leverfunktion. Efter endt behandling vil efterfølgende behandling være ens uanset aktiv behandling eller BSC, hvorfor omkostninger forbundet med efterfølgende behandling ikke er inkluderet.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer derfor, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tablet 1: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Tolvaptan (Jinarc)	15 + 45 mg 30 + 60 mg 30 + 90 mg	28 + 28 stk. tabletter	9.716,00 kr.	Medicinpriser.dk*

* Tilgæet 31-05-2018.

Dosering

Ansøger anvender i modellen anbefalede dosis jævnfør produktresumeeet, svarende til administration to gange dagligt i delte dosisregimer med 45 + 15 mg, 60 + 30 mg eller 90 + 30 mg.

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i produktresumeeet. Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelig.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen, i form af omkostninger forbundet med laboratorietest ifm. monitorering af leverfunktion. Monitorering af leverfunktion foretages hver måned i de første 18 måneder, og herefter hver 3. måned indtil ophør med behandling. Ansøger estimerer den gennemsnitlige antal frekvens over hele perioden til en test hver 2. måned ved behandling med tolvaptan (Jinarc). Ansøgers model antager at leverfunktionen hos patienter som modtager BSC ikke monitoreres.

Ansøger har valgt at prissætte de foretagende test gennem Region Sjællands laboratiemedicinsk priskatalog og ressourceforbruget ved blodprøvetagning prissættes gennem 10 minutters arbejdstid for en sygeplejerske.

Tablet 2: Ansøgers estimat for enhedsomkostninger for leverfunktion monitorering, kr.

Enhed	Pris	Kilde
Blodprøvetagning	43,50 kr.	Blodprøvetagning: 10 minutters arbejdstid for en sygeplejerske; Timeløn fra AMGROS' værdisætning af enhedsomkostninger
Aspartattransaminase	10,00 kr.	http://lmv.regionsjaelland.dk/KB/dokument.asp?DokID=215426
Alanintransaminase	10,00 kr.	http://lmv.regionsjaelland.dk/KB/dokument.asp?DokID=307537
Bilirubiner	10,00 kr.	http://lmv.regionsjaelland.dk/KB/dokument.asp?DokID=215160
Total omkostning	73,50 kr.	

Over 12 måneder estimerer ansøger at hospitalsomkostninger forbundet med behandling med tolvaptan (Jinarc) er 441 kr. og hospitalsomkostninger forbundet med BSC behandling er 0 kr.

Amgros' vurdering

Fagudvalget estimerer, at behandling med tolvaptan (Jinarc) medfører, at patienterne skal til monitorering af leverfunktion i ambulatoriet hver måned i de første 18 måneder og efterfølgende hver 3. måned, vurderer Amgros at ansøgers tilgang underestimerer hospitalsomkostningerne forbundet med tolvaptan (jinarc). Amgros vurderer, at det er mere retvisende at anvende en DAGS-takst for et ambulante besøg, hvorfor analysen tilrettes med

en fremskrevet DAGS 2017 takst for et ambulante besøg, tilsvarende 677 kr. Fagudvalget estimerer at nuværende BSC patienters leverfunktion monitoreres halvårligt eller helårligt, hvilket bør inkluderes i analysen.

Tabel 3: Amgros justerede hospitalsressourceforbrug

	Antal ambulante besøg		
	År 1	År 2	År n
Tolvaptan (Jinarc)	12	8	4
BSC	2	2	2

Amgros' justerede estimater for hospitalsomkostningerne forbundet med behandling med hhv. tolvaptan (jinarc) og BSC er illustreret i tabel 4:

Tabel 4: Amgros justerede hospitalsomkostninger, kr. diskonteret.

	Hospitalsomkostninger		
	År 1	År 2	År 3
Tolvaptan (Jinarc)	8.124	5.208	2.504
BSC	1.354	1.302	1.252

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen som belyser effekten af en kortere og længere behandlingstid på hhv. 1 og 5 år.

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed, og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog udelukkende af lægemiddelpriserne.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer, at analysen er rimeligt opbygget. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Enhedsomkostningerne forbundet med monitorering af leverfunktion er ændret til en fremskrevet DAGS 2017 takst for et ambulante besøg.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de meromkostninger pr. patient i behandling med tolvaptan (Jinarc) sammenlignet med behandling med BSC er på 377.466 kr. over 36 måneder.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 5: Behandlingsomkostninger efter 36 måneder (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Tolvaptan (Jinarc)	Lægemiddel (AIP)	365.538
	Ydelser på hospital	15.835
	Patientomkostninger	0
	I alt	381.374
BSC	Lægemiddel (AIP)	0
	Ydelser på hospital	3.908
	Patientomkostninger	0
	I alt	3.908
Inkrementel omkostning		377.466

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyse

Ansøgers har som tidligere beskrevet indsendt følsomhedsanalyser for ændring af tidshorisonten til hhv. 1 og 5 år, samtidig fastholdes hovedanalysens antagelser. Følsomhedsanalyserne skal altså give estimater for omkostningerne udelukkende forbundet med længere behandlingsvarighed.

Meromkostningerne forbundet med 12 måneders behandling med tolvaptan (Jinarc) sammenlignet med BSC er ca. 133.000 kr. Forholdsmæssigt er omkostningerne forbundet med ambulante besøg større sammenlignet med 36 måneders analysen. Dette skyldes den øgede frekvens af ambulante besøg ifm. kontrol af leverfunktion i de første 18 måneder.

Tabel 6: Behandlingsomkostninger efter 12 måneder, kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Tolvaptan (Jinarc)	Lægemiddel (AIP)	126.655
	Ydelser på hospital	8.124
	Patientomkostninger	0
	I alt	134.779
BSC	Lægemiddel (AIP)	0

	Ydelser på hospital	1.354
	Patientomkostninger	0
	I alt	1.354
Inkrementel omkostning		<u>133.425</u>

Meromkostningerne forbundet med 60 måneders behandling med tolvaptan (Jinarc) sammenlignet med BSC er ca. 600.000 kr. Forholdsmæssigt er omkostningerne forbundet med ambulante besøg mindre sammenlignet med 36 måneders analysen. Dette skyldes den øgede frekvens af ambulante besøg ifm. kontrol af leverfunktion i de første 18 måneder i højere grad udlignes, da frekvensen falder til et ambulante besøg hver 3. måned.

Tabel 7: Behandlingsomkostninger efter 60 måneder (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Tolvaptan (Jinarc)	Lægemiddel (AIP)	586.399
	Ydelser på hospital	20.588
	Patientomkostninger	0
	I alt	606.957
BSC	Lægemiddel (AIP)	0
	Ydelser på hospital	6.616
	Patientomkostninger	0
	I alt	6.616
Inkrementel omkostning		<u>600.341</u>

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med tolvaptan (Jinarc) pr. år til ca. 350 patienter. Ansøger antager, at alle patienterne går ind i modellen dag 1, hvorefter patienterne fortsætter hele tidsperioden, svarende til 3 år.

Ansøger antager, at andelen af patienterne af den samlede population som behandles med tolvaptan (Jinarc) stiger over tid, hvis tolvaptan (Jinarc) anbefales som mulig standardbehandling (se tabel 8). Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med tolvaptan (Jinarc), hvis tolvaptan (Jinarc) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Tabel 8: Andel af patienter behandlet med tolvaptan (Jinarc) ved hhv. anbefaling og ikke anbefaling, %.

	År 1	År 2	År 3
Tolvaptan optag ved anbefaling	15 %	30 %	45 %
Tolvaptan optag ved ikke anbefaling	0 %	0 %	0 %

Tabel 9: Andel af patienter behandlet med tolvaptan (Jinarc) ved hhv. anbefaling og ikke anbefaling, antal patienter.

	År 1	År 2	År 3
Tolvaptan optag ved anbefaling	52,5	105	157,5
Tolvaptan optag ved ikke anbefaling	0	0	0

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Sammenlignet med BSC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med tolvaptan (Jinarc) til at være ca. 7,0 mio. kr. år 1, ca. 14,0 mio. kr. år 2 og 20,5 mio. kr. år 3.

Tabel 10: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 3 år

	År 1	År 2	År 3
Anbefaling	7,47	14,46	20,98
Anbefales ikke	0,47	0,46	0,48

Forskel	7,0	14,0	20,5
---------	-----	------	------

4.2 Ansøgers følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenser

Ansøger har i tillæg til hovedanalysen indsendt følsomhedsanalyser for ændring af tidshorisonten til 5 år, samt udelukkende behandling af subgruppen i stadie 2-3a og konsekvenserne af introduktion af generisk konkurrence. Scenariet omkring introduktion af en generisk version af tolvaptan inkluderes, da ansøger vurderer at der er mulighed for introduktion af generisk konkurrence i 2021. I dette scenarie antager ansøger at prisen på tolvaptan vil falde med 75 %

Tidshorisont på 5 år

Ansøgers følsomhedsanalyse for længere tidshorisont fra 3 til 5 år resulterer i gradvis øget optag af tolvaptan (Jinarc), og derved flere patienter som behandles med tolvaptan (Jinarc).

Tabel 11: Andel af patienter behandlet med tolvaptan (Jinarc) ved hhv. anbefaling og ikke anbefaling, %.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tolvaptan optag ved anbefaling	15 %	30 %	45 %	60 %	75 %
Tolvaptan optag ved ikke anbefaling	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tabel 12: Andel af patienter behandlet med tolvaptan (Jinarc) ved hhv. anbefaling og ikke anbefaling, antal patienter.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tolvaptan optag ved anbefaling	52,5	105	157,5	210	262,5
Tolvaptan optag ved ikke anbefaling	0	0	0	0	0

Sammenlignet med BSC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tolvaptan (Jinarc) til at være ca. 7,0 mio. kr. år 1, ca. 14,0 mio. kr. år 2, ca. 20,5 mio. kr. år 3, ca. 26,7 mio. kr., år 4 og 32,7 mio. kr. år 5.

Tabel 13: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 5 år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefaling	7,47	14,46	20,98	27,21	33,14
Anbefales ikke	0,47	0,46	0,48	0,47	0,47
Forskel	7,0	14,0	20,5	26,7	32,7

Behandling af subgruppen 2-3a

Ansøger har indsendt en følsomhedsanalyse for subgruppen af patienter som er i stadie 2-3a, svarende til subgruppen hvor Medicinrådet vurderer, at tolvaptan (Jinarc) muligvis har en klinisk merværdi. Ansøger estimerer ca. 195 patienter tilhører denne subgruppe, hvorfor antallet af patienter som indgår i modellen ændres ift. hovedanalysen. Ansøger antager at den årlige optagsprocent forbliver som hovedanalysen.

Tabel 14: Følsomhedsanalyse for andel af patienter behandlet med tolvaptan (Jinarc) ved hhv. anbefaling og ikke anbefaling.

	År 1	År 2	År 3
Tolvaptan optag ved anbefaling	29,25	58,5	87,75
Tolvaptan optag ved <i>ikke</i> anbefaling	0	0	0

Sammenlignet med BSC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med tolvaptan (Jinarc) til at være ca. 3,9 mio. kr. år 1, ca. 13,9 mio. kr. år 2 og 20,3 mio. kr. år 3.

Tabel 15: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 3 år

	År 1	År 2	År 3
Anbefaling	4,16	8,05	11,69
Anbefales ikke	0,26	0,25	0,25
Forskel	3,9	7,8	11,4

Generisk konkurrence

Ansøger antager at generisk konkurrence er en mulighed fra 2021, hvorfor ansøger har inkluderet en følsomhedsanalyse som belyser konsekvenserne af introduktion af generisk konkurrence i år 3. I dette scenarie antager ansøger at prisen på tolvaptan vil falde med 75 %

Sammenlignet med BSC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med tolvaptan (Jinarc) til at være ca. 7,0 mio. kr. år 1, ca. 14,0 mio. kr. år 2 og 5,5 mio. kr. år 3.

Tabel 16: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 3 år

	År 1	År 2	År 3
Anbefaling	7,47	14,46	5,97
Anbefales ikke	0,47	0,46	0,44
Forskel	7,0	14,0	5,5

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

Amgros vurderer at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante, men analysen omhandlende generisk konkurrence er forbundet med store usikkerheder, da udløb af patent ikke nødvendigvis medfører introduktion af generisk konkurrence. Herudover, er ansøgers antagelse omkring 75 % rabat ved introduktion af generisk konkurrence tvivlsom.

5 DISKUSSION

Behandling med tolvaptan (Jinarc) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med BSC. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for tolvaptan (Jinarc). Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan til behandling af autosomal dominant polycystic kidney disease. :1–18. Available from: http://medicinraadet.dk/media/7121/protokol_tolvaptan.pdf
2. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Jinarc (tolvaptan). 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



REGIONERNES
LÆGEMIDDELORGANISATION

AMGROS I/S
DAMPFÆRGEVEJ 27-29
2100 KØBENHAVN Ø

TLF: 8871 3000
WWW.AMGROS.DK

Response to Medicinrådet draft clinical evaluation of tolvaptan in ADPKD

Introduction

Medicinrådet has issued a draft clinical evaluation and rating for tolvaptan in ADPKD. The resulting clinical rating is "ikkedokumenterbar merværdi". Otsuka Pharma Scandinavia AB (Otsuka) disagrees with this rating and will in this document outline the reasons for our disagreement and urge Medicinrådet to reconsider.

Otsuka is doing so mindful of the fact that tolvaptan is available to ADPKD patients in all neighboring countries to Denmark and comparable EU markets (Sweden, Norway, Germany, Belgium, Netherlands, the UK, Austria, Switzerland, France, Italy and Spain) and also recently approved in the US. To date approximately 8 700 patients have been treated globally with tolvaptan for ADPKD.

Otsuka asks Medicinrådet in the case of tolvaptan to disregard mortality and time to ESRD in their assessment

Otsuka believes that the protocol issued by Medicinrådet outlined a number of clinically relevant endpoints. However, although clinically relevant, mortality and time to ESRD can't be expected to be produced in ADPKD as it will require placebo controlled trials that are longer than 15 years which may not be feasible to conduct given that tolvaptan is now an approved therapy (may not be ethical to offer non active treatment once tolvaptan has been licensed and recognized as having a positive risk-benefit ratio by regulatory agencies).

It is clear from the assessment report that lack of data in these endpoints have played a critical role in the assessment. Otsuka wishes Medicinrådet would consider, in the case of tolvaptan, to disregard endpoints which are not reasonable to document. In our view this would increase the relative importance of the key endpoint for which we have data (eGFR) for which the assessment report concludes a "stor klinisk merværdi". The assessment report also highlights that the clinical data provided is in a for Denmark relevant patient population, which should strengthen the value of the findings in the current national context.

Otsuka would also wish to put forward the bleak outlook for ADPKD patients if their therapies are going to be assessed based on only mortality and time to ESRD endpoints ("hard endpoints"). It is unlikely that future therapies which aim to change the course of ADPKD will provide data on "hard endpoints" due to the nature of disease and the infeasibly long trials such data requires. This situation is underlined by looking at currently running trials in ADPKD which predominately investigates surrogate endpoints. One can even ask if therapies where one can expect "hard endpoints" in a short time frame then will take priority over preventive treatments in Denmark and patients with chronic conditions will then see relatively few or no treatment options approved? Considering the above Otsuka wants to draw attention to the principles of prioritization made by the government ensuring free and equal access to medicines (7th principle). Small and rare patient populations with chronic disease like ADPKD are likely to be compromised if there is no individual flexibility in methods and models.

Otsuka asks Medicinrådet to consider data on renal pain and TKV

Unfortunately in the Phase III trials of tolvaptan HRQoL has not been documented. That said, another patient reported outcome has been reported (renal pain) which was deemed of less importance in the "protocol" for tolvaptan in ADPKD. This outcome is important for the demonstration of a more short-term patient benefit of treatment. Otsuka has provided the data to Medicinrådet but it has been disregarded. Furthermore a recent Nordic study also provided as part of the application demonstrated that pain is one of the most debilitating symptoms in ADPKD and affects HRQoL. In the absence of HRQoL data we urge Medicinrådet to consider renal pain.

In addition TKV, which is by regulatory bodies an acceptable measure in ADPKD, is not taken into account in the assessment report. In the pivotal phase III study of tolvaptan TKV was the primary endpoint and a statistically significant difference was demonstrated between treated and non-treated patients. If taken into account, the outcomes on renal pain and TKV strengthens the clinical value of tolvaptan as a treatment in ADPKD and could warrant a quantifiable clinical benefit rating.

Summation

Otsuka believes that it is not reasonable to do an assessment based on "hard endpoints" in ADPKD for a disease modifying treatment aimed to treat early stages of disease (i.e. tolvaptan). A fair assessment of the merits of such drug should be made on the best available surrogate endpoints (in this case eGFR) and whenever possible on short term symptom relief and tolerability.

Otsuka also likes to draw attention to the risk that small and rare patient populations with chronic diseases like ADPKD are likely to be compromised if there is no individual flexibility in methods and models. Otsuka believes that the assessment by Medicinrådet into the surrogate endpoint demonstrates an important benefit in a clinically relevant population which is similar to the Danish patients and that Medicinrådet should reconsider its draft proposal for clinical evaluation by disregarding hard endpoints (for which there is no concrete data) and focus on the data available.



Pontus Billstam

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tolvaptan til behandling af autosomal dominant polycystisk nyresygdom

Handelsnavn	Jinarc
Generisk navn	Tolvaptan
Firma	Otsuka Pharma Scandinavia AB
ATC-kode	C03XA01
Virkningsmekanisme	Tolvaptan blokerer nyrenes vasopressin type 2-receptorer, hvorved celleproliferation nedsættes. Dette hæmmer progression af cysteudvikling.
Administration/dosis	Tabletter administreres to gange dagligt under et split dose-regime på enten 45 mg og 15 mg; 60 mg og 30 mg; eller 90 mg og 30 mg afhængigt af tolerabilitet.
EMA Indikation	Jinarc er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD-stadie 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom.
Godkendelsesdato	30.05.2018
Offentliggørelsesdato	30.05.2018
Dokumentnummer	19002
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at tolvaptan til patienter med hurtigt progredierende autosomal dominant polycystisk nyresygdom i CKD-stadie 1-3 giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med placebo. Dette gælder både for den samlede population og for hver enkelt CKD-gruppe. Evidensens kvalitet vurderes at være lav til moderat for de effektmål, der er indleveret data på. Hertil bemærkes det, at der mangler data på 3 ud af 5 effektmål, hvoraf to af effektmålene er vurderet kritiske.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ACE:	Angiotensin-converting-enzyme
ADPKD:	Cystenryesygdом eller autosomal dominant polycystisk nyresygdом (<i>Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risiko reduktion
cAMP:	Cyklisk adenosin monophosphat
CKD:	<i>Chronic Kidney Disease</i>
DNS:	Dansk Nefrologisk Selskab
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationsrate
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ERBP:	<i>European Renal Best Practice</i>
ESRD:	Terminalt nyresvigt (<i>End Stage Renal Disease</i>)
GFR:	Glomerulær filtrationsrate (<i>glomerular filtration rate</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
OR:	<i>Odds Ratio</i>
RR:	Relativ Risiko
RAS:	Renin-angiotensinsystem
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
TKV:	Total nyrevolumen (<i>total kidney volume</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	10
6	Klinisk merværdi	11
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?.....	11
6.1.1	Gennemgang af studier	11
6.1.2	Resultater og vurdering	13
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
6.1.4	Konklusion for den klinisk merværdi af tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo	18
6.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?	18
6.2.1	Gennemgang af studier	18
6.2.2	Resultater og vurdering	20
6.2.3	Evidensens kvalitet	24
6.2.4	Konklusion for den klinisk merværdi af tolvaptan sammenlignet med placebo.....	25
7	Andre overvejelser	25
7.1	Patienter, for hvem tolvaptan er særligt relevant.....	25
7.2	Overvejelser vedrørende seponering.....	26
7.3	Overvejelser vedrørende diagnosticering	26
7.4	Vedrørende dosis.....	27
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensens samlede kvalitet.....	27
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensens samlede kvalitet.....	28
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	28
11	Referencer	29
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	31
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	32
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	32
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan	33

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af tolvaptan til autosomal dominant polycystisk nyresygdom er at vurdere lægemidlets kliniske merværdi i forhold til placebo med henblik på anbefaling til mulig standardbehandling.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om tolvaptan anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD), også kaldet cystenyresygdom, er den hyppigste arvelige nyresygdom i verden. Sygdommen skyldes mutationer i generne PKD1 (85 % af ADPKD-patienter) eller PKD2 (15 % af ADPKD-patienter) [1].

ADPKD er karakteriseret ved fremkomst af væskefyldte cyster i nyrene, som vokser i både antal og størrelse henover tid. Cysteutviklingen skyldes øget cellevekst i nyretubuli på grund af forhøjede mængder af cyklisk adenosin monophosphat (cAMP) i cellerne samt øget væskesekretion i nyrelumen. Med tiden obstruerer og fortrænger cysterne nyretubuli, blodårer og lymfekar, hvilket resulterer i destruktion af nyreepitelets integritet. Resultatet af ADPKD er forstørrede nyrer, hvor trykket inde i nyrene stiger, så det bliver vanskeligere at filtrere blodet og udskille affaldsstoffer. Kroppen kan kompensere for dette ved at hæve blodtrykket. Andre symptomer kan tilkomme med sygdommens forværring, inklusive nyre-/rygsmerter, nyresten, blod i urinen, urinvejsinfektioner samt nedsat nyrefunktion [2].

Afhængig af progression inddeles ADPKD i fem stadier (*chronic kidney disease*-stadier, CKD-stadier), hvor stadie 3 til tider underopdeles i 3a og 3b. Inddelingen sker på baggrund af glomerulær filtrationsrate (GFR), graden af albuminuri og den bagvedliggende årsag i det omfang, denne er kendt. Stadieinddelingen anvendes til vurdering af risikoen for komplikationer og forværring i nyresygdommen [3]. Kronisk nyreinsufficiens kan i sidste ende progredierte til terminalt nyresvigt (end stage renal disease, ESRD), som resulterer i, at patienter får behov for dialyse eller transplantation [1]. Denne udvikling sker med forskellig hastighed hos patienterne, hvor PKD1-mutationen er associeret med hurtigere progredierende sygdom. Hos denne subpopulation indtræffer ESRD i gennemsnit 20 år tidligere end for patienter med mutationer i PKD2 (henholdsvis 54 år og 74 år) [1].

Diagnosticering af hastig progression

EMA har godkendt tolvaptan til behandling af voksne ADPKD-patienter, som er i CKD-stadie 1-3 med dokumenteret hastig sygdomsprogression. I forbindelse med godkendelsen har EMA ikke defineret, hvornår en patient kan siges at være hurtigt progredierende. Derfor har ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders og European Renal Best Practice (ERBP) samarbejdet om at udarbejde fælles europæiske anbefalinger og en algoritme for, hvordan hastig progression diagnosticeres blandt ADPKD-patienter, som er i CKD-stadie 1-3. Anbefalingerne har til formål at støtte nefrologer, som vurderer relevansen af tolvaptanbehandling [2]. Ifølge den europæiske diagnosticeringsalgoritme, kan ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3 modtage tolvaptan hvis de opfylder følgende krav:

- Fald i estimeret GFR (eGFR) ≥ 5 ml/min/1,73 m² over et år og/eller fald i eGFR $\geq 2,5$ ml/min/1,73 m² pr. år over en 5-årsperiode eller længere

- Ved manglende data på eGFR kan total nyrevolumen (*total kidney volume*, TKV), målt ved enten MRI- eller CT-scanninger, bruges til udvælgelse af mulige kandidater
- Ved manglende data på TKV kan Mayo class 1C, 1D, 1E eller nyrelængde $\geq 16,5$ cm (ultrasound eller MRI) og/eller trunkerende PKD1 mutation samt tidlige symptomer bruges til udvælgelse af mulige kandidater.

For en mere detaljeret uddybelse af algoritmen refereres til ovenstående [2].

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) har tilsluttet sig de europæiske anbefalinger [4]. ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders, ERBP og DNS vurderer, at ADPKD-patienter, som vurderes at være hurtigt progredierende i forhold til algoritmens kriterier, kan have gavn af at modtage behandling med tolvaptan. Fagudvalget tilslutter sig DNS' vurdering af diagnosticeringsalgoritmen, om end fagudvalget bemærker, at en eventuel ibrugtagning af tolvaptan via den anbefalede algoritme medfører en mere omfattende, længerevarende og krævende diagnosticering end nuværende klinisk praksis. Om end en udvidet diagnosticering er håndterbar, medfører den en øget belastning af de nefrologiske afdelinger, som bør indgå i vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi (se afsnit 7).

Incidens og prævalens

Fagudvalget er ikke bekendt med studier, der har opgjort prævalensen af ADPKD-patienter alene i stadie 1-3 med hastig progression, som defineret af den anbefalede diagnosticeringsalgoritme. Prævalensen af danske ADPKD-patienter generelt er 4/10.000 [5], hvoraf DNS i 2016 vurderede, at populationen af hurtigt progredierende ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3 udgør 350 patienter [6]. Fagudvalget vurderer, at DNS' estimat af prævalensen er retvisende.

Ifølge DNS' landsregister har incidensen af ADPKD i CKD-stadie 1-3 været cirka 60 patienter årligt, hvoraf 30 skønnes at være hurtigt progredierende. Et dansk studie har demonstreret en øget incidens af ESRD for patienter med ADPKD fra 6,45 pr. million i perioden 1990-1995 til 7,59 pr. million i perioden 2002-2007. Hertil kommer, at den gennemsnitlige alder for, hvornår patienterne når ESRD steg med 4,7 år mellem de to perioder, således, at patienter i gennemsnit når ESRD i en alder af 60,6 år [7] I forlængelse af sygdommen er den gennemsnitlige levealder for ADPKD-patienter på 66,7 år [8].

Nuværende behandling

Formålet med den nuværende behandling af ADPKD-patienter er at forsinke progressionen til ESRD. Der findes ingen kurativ behandling for ADPKD. Den nuværende standardbehandling består af blodtryksænkende behandling med ACE-hæmmere (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) og angiotensin II-receptorantagonister som førstevalg for at forsinke udviklingen af nyresvigt samt modvirke eller forhindre forekomsten af hjerte-kar-komplikationer [8]. Den forbedrede prognose for ESRD (afsnit 2.2) tilskrives forbedret blodtrykskontrol med specielt ovennævnte RAAS-blokkere (renin-angiotensin-aldosteron-system). RAS-stimulation er blevet sat i forbindelse forstørrelse af cyster. Fagudvalget fremhæver desuden, at når ADPKD-patienter progredierer til ESRD, findes der velvaliderede og livsforlængende behandlingsmuligheder i form af dialyse eller nyretransplantation, om end disse interventioner medfører belastning af patienten [1].

Tolvaptan

Tolvaptan er en selektiv vasopressin-receptorantagonist med affinitet for vasopressin type 2 (V2)-receptorerne, som udtrykkes i nyretubuli. Blokering af V2-receptorerne forhindrer akkumulering af vand i cysterne samt nedsætter celleproliferationen ved at reducere mængden af cAMP i cellerne. På den måde kan progressionen af cysteudvikling og i sidste ende udviklingen af nyreinsufficiens bremses. Tolvaptan gives oralt som tabletter to gange dagligt ved et split dose-regime, hvor doseringen, under hensyntagen til tolerabiliteten, øges ugentligt fra først 45 mg og 15 mg til 60 mg og 30 mg og ultimativt til 90 mg og 30 mg. Den første dosis skal tages mindst 30 minutter før morgenmåltidet, mens den anden dosis kan tages med eller uden et måltid. Herved består behandlingen af en daglig dosis på enten 60, 90 eller 120 mg [9].

I 2015 blev tolvaptan godkendt under handelsnavnet Jinarc til behandling af voksne ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3, der har hurtigt progredierende sygdom. En forudsætning for EMAs godkendelse af tolvaptan var en indskærpet Risk Management Plan med særligt fokus på leverskader.

Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) afviste den 21. september 2016 tolvaptan som standardbehandling af voksne med ADPKD. KRIS vurderede, at effekten af tolvaptan ikke var tilstrækkelig i forhold til lægemidlets bivirkningsprofil, og at der var behov for yderligere data inden en eventuel ibrugtagning som standardbehandling. I forbindelse med indsendelsen af sin foreløbige ansøgning hos Medicinrådet fremhæver ansøger nye data fra et fase III-studie (REPRISE [10]) og et opfølgingsstudie til det tidligere fase III-studie, TEMPO 3:4.

3 Metode

Medicinrådet har den 23. marts modtaget en endelig ansøgning fra ansøger. Medicinrådets sekretariat har kvalitetssikret ansøgningen og vurderet, at ansøger har fulgt de præspecificerede metoder (jf. protokollen, som blev godkendt af Rådet den 22. februar 2018).

Medicinrådet ser bort fra data fra studier indsendt af ansøger, der falder udenfor inklusionskriterierne i protokollen (se forklaring i afsnit 4 nedenfor). Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger (se afsnit 5).

4 Litteratursøgning

Ansøger har den 26. februar 2018 gennemført en litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende ADPKD og tolvaptan. Medicinrådet vurderer, at søgningen (se den endelige ansøgnings afsnit 5.1 og ansøgningens appendiks 9.1) har været i overensstemmelse med protokollen.

Ansøger identificerede via søgningen 125 unikke publikationer, hvoraf 11 blev inkluderet i den endelige ansøgning. Udover EMAs EPAR for tolvaptan [11] indgår fire publikationer fra tre studier i vurderingen af den kliniske merværdi af tolvaptan til behandlingen af ADPKD. De resterende syv identificerede publikationer indgår ikke i Medicinrådets vurdering af tolvaptan.

De fire accepterede publikationer er i det følgende oplyst i forhold til deres relevans for de kliniske spørgsmål i protokollen:

Klinisk spørgsmål 1:

Én accepteret publikation vedrører et studie over 36 måneder, som er den tidshorizont, fagudvalget fastsatte i protokollen for vurderingen af den kliniske merværdi af tolvaptan:

TEMPO 3:4 (NCT00428948)

Torres, V.E., et al. (2012) Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [12]

Herudover er to supplerende publikationer accepteret i henhold til protokollen, der tillader nuancering af vurderingen på baggrund af resultater ved 12 og 60 måneders behandling:

REPRISE (NCT02160145)

Torres, V.E., et al. (2017) Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease [14]

TEMPO 4:4 (NCT01214421)

Torres, V.E., et al. (2017) 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 [13]

Klinisk spørgsmål 2:

Én publikation, en post hoc-analyse af TEMPO 3:4, er accepteret til vurderingen af tolvaptan til subgruppen af patienter i CKD-stadie 1:

TEMPO 3:4 (NCT00428948)

Torres, V.E., et al. (2016) Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial [15].

Klinisk spørgsmål 3 og 4:

Én publikation, en post hoc-analyse af TEMPO 3:4, er accepteret til vurderingen af tolvaptan til subgruppen af patienter i CKD-stadie 2 og 3:

TEMPO 3:4 (NCT00428948)

Torres, V.E., et al. (2016) Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial [15].

Herudover er én supplerende publikation accepteret i henhold til protokollen, da den opgør sine resultater på tværs af CKD-grupper og dermed tillader nuancering af vurderingen på baggrund af resultater for 12 måneders behandling med tolvaptan:

REPRISE (NCT02160145)

Torres, V.E., et al. (2017) Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease [14]

Ikkeaccepterede publikationer:

Medicinerådet har ikke accepteret følgende seks publikationer fra ansøgers endelige ansøgning, da de ikke lever op til inklusionskriterierne i protokollen:

To publikationer vedr. et fase IIa-studie (NCT01336972) afvises, fordi studiet ikke er randomiseret

Boertien, WE et al. (2013) Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease [16]

Boertien, WE et al. (2015) Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function [17]

En publikation vedr. et fase II-studie, TEMPO 2:4 (NCT00413777; NCT00841568), afvises, fordi det hverken sammenligner med placebo eller er et relevant extensionstudie

Higashihara, E., et al., Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience [18]

En publikation afvises vedr. TEMPO 3:4 (Extension Japan Trial), fordi studiet fokuserer på en japansk subpopulation og ikke sammenligner med placebo (NCT01280721)

Muto, S., et al. (2017) Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial [19]

En publikation vedr. et retrospektivt tværnsnitsstudie af ADPKD-patienters livskvalitet afvises, fordi den ikke omhandler tolvaptanbehandling

Eriksson, D et al. (2016) Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease [20]

En publikation afvises vedr. data fra TEMPO 3:4 (NCT00428948) afvises, da den ikke indeholder relevante effektmål

Casteleijn, N.F., et al. (2017) Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial [21].

Herudover har ansøger inkluderet en publikation, et ekstrapolationsstudie baseret på TEMPO 3:4, som i henhold til Medicinerådets metodehåndbog ikke inkluderes i vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi:

Et publikation vedr. tolvaptans cost-effectiveness afvises, da det er baseret på ekstrapoleret data fra TEMPO 3:4 og vedrører omkostningseffektiviteten af tolvaptan (NCT00428948)

Erickson, K.F., G.M. Chertow, and J.D. Goldhaber-Fiebert (2013) Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease [22].

Data og analyser fra de syv afviste publikationer indgår ikke i fagudvalgets vurdering af tolvaptan.

Fra evidens til kategori. Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af

absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentligheds kriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Ansøger har indsendt 11 publikationer, hvoraf fire publikationer vedrørende TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 og REPRIS er inkluderet i Medicinrådets vurdering (jf. afsnit 4).

Ansøger har vurderet, at forskellene mellem de inkluderede studier ikke tillader, at der foretages metaanalyser eller anden pooling af data. Ansøger har derfor rapporteret resultater fra hver af de inkluderede peer-reviewed publikationer uden at foretage nye beregninger. For effektmålet *behandlingsophør på grund af bivirkninger* har ansøger dog i overensstemmelse med protokollen omregnet de absolutte resultater til en relativ risiko-analyse i forbindelse med klinisk spørgsmål 1. Da ansøger ikke har foretaget samme beregning i forbindelse med klinisk spørgsmål 2 til 4 har sekretariatet i stedet beregnet den relative risiko for *behandlingsophør på grund af bivirkninger* ved disse spørgsmål. For effektmålet (e)GFR er der ikke beregnet en relativ risiko, da dette forudsætter en konstant effekt af tolvaptan over tid, hvilket med de tilgængelige data er forbundet med for stor usikkerhed (jf. afsnit 6.1.2, *Fald i GFR*).

Fagudvalget bemærker følgende:

- Ansøger har ikke leveret data for tolvaptans effekt vedr. mortalitet, ESRD eller livskvalitet, som efterspurgt i protokollen.
- Ansøger har ikke leveret data vedr. tolvaptans effekt på GFR, men *estimeret* GFR, hvilket medfører en vis usikkerhed for effektens validitet.
- Ansøger har leveret data og analyser vedrørende tolvaptans effekt på nyrevolumen (TKV) og nyresmerter. Disse data indgår ikke i fagudvalgets vurdering af tolvaptans kliniske merværdi, da de som specificeret i protokollen er vurderet mindre vigtige.
- REPRIS- og TEMPO 4:4-studierne indgår som supplerende data ved henholdsvis 12 og 60 måneder for klinisk spørgsmål 1 vedr. vurderingen af tolvaptans merværdi til den totale population: Voksne ADPKD-patienter, som er i CKD-stadie 1-3, der er hastigt progredierende.
- REPRIS-studiet indgår som supplerende data ved 12 måneder for klinisk spørgsmål 3 og 4 vedr. vurderingen af tolvaptans merværdi til patienter i henholdsvis CKD-stadie 2 og 3. Data fra REPRIS er dog kun rapporteret for hver subgruppe ved effektmålet (e)GFR og ikke for effektmålet bivirkninger.
- Ansøger har ikke leveret data vedrørende dosering, tolerabilitet og compliance, som efterspurgt i protokollens afsnit 6, Andre overvejelser. Fagudvalgets overvejelser baserer sig derfor på EMAs EPAR og data fra TEMPO 3:4 (afsnit 7 i denne rapport).

Det er på denne baggrund, at fagudvalget har foretaget kategoriseringen af tolvaptans kliniske merværdi overfor placebo.

6 Klinisk merværdi

Den kliniske merværdi af tolvaptan vurderes ud fra effekten for den samlede population (klinisk spørgsmål 1) og hver CKD-subpopulation (klinisk spørgsmål 2-4). Opdeling sker for at belyse eventuelle forskelle i effekt, som kan tilskrives sygdommens progression og indebærer dermed et potentiale for at identificere patientpopulationer, som kan have særlig gavn af tolvaptan.

I det følgende gennemgår fagudvalget resultaterne for først den samlede patientpopulation og dernæst for patientpopulationen delt op i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3. Gennemgangen af resultaterne bliver efterfulgt af en samlet vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan til ADPKD-patienter i CKD 1-3 med hurtig progression (afsnit 8).

6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Fagudvalget vurderer, at tolvaptan giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter med ADPKD, der er i CKD-stadie 1 til 3 med hastigt progredierende sygdom. De følgende afsnit (6.1.1-3) gennemgår data, evidensens kvalitet og fagudvalgets konkrete vurderinger, som ligger til grund for fagudvalgets konklusion for den samlede patientpopulation (afsnit 6.1.4).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika af studier ved 36 måneder

TEMPO 3:4 (NCT00428948): TEMPO 3:4 var et stratificeret randomiseret fase III-studie over 36 måneder fra 2007-2009, hvor 1.445 patienter blev randomiseret 2:1 til tolvaptan i et split dose-regime (45/15 mg, 60/30 mg eller 90/30 mg afhængig af tolerance) eller placebo. Analyser blev foretaget efter intention-to-treat-princippet [ITT] [12].

Karakteristika af supplerende studier ved 12 og 60 måneder

TEMPO 4:4 (NCT01214421): TEMPO 4:4 var et ikke-randomiseret, open label extension-studie, der forløb over 24 måneder i forlængelse af TEMPO 3:4. Her fortsatte 557 patienter en tidlige igangsat tolvaptanbehandling (*early-treatment group*), mens 314 patienter, der ikke før havde været behandlet med tolvaptan, blev behandlet med tolvaptan (*delayed-treatment group*) [13].

REPRISE (NCT02160145): REPRISE var et stratificeret randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie. Inden randomisering gennemgik patienter en 8-ugers run-in periode, hvor de modtog først placebo (n = 1.519) og dernæst tolvaptan (n = 1.496), hvoraf patienter (n = 1.370), der kunne tolerere tolvaptan (60/30 mg og 90/30 mg), blev randomiseret 1:1 til placebo eller tolvaptanbehandling (30/15 mg, 45/15 mg, 60/30 mg eller 90/30 mg afhængig af tolerance) i 12 måneder. Analyser blev foretaget som en modified intention-to-

treat-analyse, hvor op til 15 patienter i tolvaptangruppen og op til 22 patienter i placebogruppen blev frasorteret under analysen på grund af manglende follow-up data [14].

Population

Med henvisning til tabel 1 bemærker fagudvalget, at forskellene i effekt mellem studierne (alder, total nyrevolumen og eGFR-niveau) til dels kan forklares med, at patientpopulationerne i de tre studier har forskellig grad af sygdomsprogression. Dette er illustreret af, at prævalensen af CKD 1-patienter er højest i TEMPO 3:4, men ikke eksisterende i REPRISE, der til gengæld har den højeste prævalens af CKD 3-patienter. I TEMPO 4:4 opgøres patientpopulationen ikke efter CKD-stadier, men forventes i kraft af sit design som extension-studie at ligge i forlængelse af TEMPO 3:4, hvilket afspejles i de lavere TEMPO 4:4 eGFR baselineestimer sammenlignet med TEMPO 3:4. Dette forklares af sygdommens progredierende natur.

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne ikke afviger substantielt fra den generelle danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog, at den danske patientpopulation, hvortil tolvaptanbehandling kunne være relevant (se punkt 7, Andre overvejelser), i gennemsnit vil være yngre end patienterne i studierne. Dette bunder i fagudvalgets anbefaling om at følge tolvaptans EMA-indikation samt ERA-EDTA diagnosealgoritmen, hvor tolvaptan er indiceret til patienter med hastigt progredierende sygdom, der forventes at være gennemsnitlig yngre end andre ADPKD-patienter, når de er egnede til tolvaptanbehandling. TEMPO 3:4-, TEMPO 4:4- og REPRISE-studierne var ikke begrænset til patienter med hastigt progredierende sygdom.

TABEL 1: Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i relevante studier

	TEMPO 3:4		TEMPO 4:4		REPRISE	
	Tolvaptan	Placebo	Early-treatment	Delayed-treatment	Tolvaptan	Placebo
<i>Studiepopulation (antal)</i>	961	484	557	314	683	687
<i>Alder, år</i>	39 ± 7	39 ± 7	42,2 ± 6,9	42,5 ± 7,2	47,3 ± 8,2	47,2 ± 8,2
<i>Mænd, %</i>	51,5	51,9	---	---	50,8	48,5
<i>Gennemsnitsvægt, kg</i>	79 ± 18	79 ± 18	82,6 ± 18,4	81,0 ± 17,3	84,6 ± 19,9	81,6 ± 19,3
<i>Total nyrevolumen, ml Median</i>	1457	1469	1706	1835	---	---
<i>Estimeret GFR^a, ml/min/1,73m²</i>	81,35 ± 21,02	82,14 ± 22,73	72,3 ± 24,5	70,4 ± 25,0	40,7 ± 10,9	41,4 ± 11,2
<i>Kronisk nyresygdom, %</i>						
<i>CKD 1</i>	34,4 ^b	35,9 ^b	---/---	---/---	---	---
<i>CKD 2</i>	48,5 ^b	46,5 ^b	---/---	---/---	4,7	5,7
<i>CKD 3</i>	17,0 ^b	17,4 ^b	---/---	---/---	75,0	75,6 ^c
<i>CKD 4</i>	--	--	---/---	---/---	20,4	18,7
<i>Medicinering med RAAS inhibitor (%)</i>	683 (71,1)	350 (72,3)	401 (72,0)	223 (71,0)	595 (87,1)	581 (84,6)

Plus-minusværdier er gennemsnits ±SD. RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone-system består af behandling med angiotensin-converting-enzyme, aldosteron-antagonister og/eller angiotensin-receptor blocker.

^a CKD-EPI-formularen.

^b Opgørelsen stammer fra EMAs EPAR [11].

^c CKD 3 er i REPRISE opgjort som henholdsvis CKD 3a (30,6 / 29,5) og CKD 3b (44,4 / 46,1) [14].

6.1.2 Resultater og vurdering

Den kliniske merværdi af tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo vurderes på baggrund af protokollens kritiske og vigtige effektmål. Resultaterne er beskrevet nedenfor.

Fagudvalget har ønsket effektmål med længst mulig opfølgningstid grundet sygdommens mangeårige forløb. Fagudvalget forventede dog en begrænset mængde data for den mest relevante tidshorisont, hvorfor den kliniske merværdi af tolvaptan bliver fastsat ved en tidshorisont på 36 måneder med supplerende analyser opgjort ved hhv. 12 og 60 måneder. Hertil kommer fagudvalgets overvejelser om den kliniske effekt på længere sigt end 60 måneder.

Mortalitet (kritisk)

Mortalitet er i protokollen defineret som et kritisk effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ansøger har ikke været i stand til at levere data på mortalitet.

På grund af manglende data vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **ikkedokumenterbar merværdi** vedr. mortalitet.

ESRD (kritisk)

ESRD er i protokollen defineret som et kritisk effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ligesom for mortalitet har ansøger ikke været i stand til at levere data på ESRD.

På grund af manglende data vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **ikkedokumenterbar merværdi** vedr. ESRD.

Fald i GFR (vigtig)

Fagudvalget ønskede data på GFR opgjort ved Cr-EDTA clearance. GFR er i protokollen defineret som et vigtigt effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ansøger har ikke leveret tal på GFR, men eGFR via CKD-EPI-formularen fra tre forskellige publikationer. Resultaterne fra TEMPO 3:4 indikerer, at tolvaptan reducerer faldet i eGFR med 0,98 ml/min/1,73 m² årligt [0,60 til 1,36] over 36 måneder sammenlignet med placebo (tabel 2).

I supplement hertil noteres det at:

- Det supplerende REPRISÉ-studie over 12 måneder indikerer en reduktion af faldet i eGFR på 1,27 ml/min/1,73 m² årligt [0,86 til 1,68] sammenlignet med placebo.
- Det supplerende TEMPO 4:4-studie, hvor patienter fra TEMPO 3:4-interventionsgruppen fortsatte deres tolvaptanbehandling (early-treatment-gruppen), og patienter fra TEMPO 3:4's kontrolgruppe (delayed-treatment-gruppen) begyndte at modtage tolvaptan, viste en ikkesignifikant forskel på faldet i eGFR på -0,11 ml/min/1,73 m² årligt [-0,75 til 0,52; p = 0,73] mellem de to tolvaptangrupper henover de ekstra 24 måneder.

TABEL 2: Effektestimater for eGFR fald ved tolvaptan

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	0,5 ml/min/1,73 m ² årligt mindre fald	0,98 ml/min/1,73 m ² årligt [0,60; 1,36] mindre fald
Evidensens kvalitet	Lav evidenskvalitet	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel i reduktion af faldet i eGFR på 0,98 ml/min/1,73 m² årligt mellem tolvaptan- og placebogruppen ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for tolvaptan. Sammenlignelig effekt ses i det supplerende REPRISÉ-studie på 12 måneder, hvilket understøtter tiltroen til estimatet fra TEMPO 3:4.

Fagudvalget understreger, at merværdien af tolvaptan grundet sygdommens kroniske natur afhænger af, hvorvidt effekten ved fortsat behandling fortsætter efter 36 måneders behandling. Den længste samlede opfølgningstid på tolvaptanbehandling er på 5 år. Opfølgningstiden er dog stadig kort set i lyset af sygdommens mangeårige udvikling. Fagudvalget bemærker, at data fra det supplerende TEMPO 4:4 indikerer, at effekten af tolvaptan muligvis aftager over tid, da faldet i eGFR i interventionsarmen fra TEMPO 3:4 var større i TEMPO 4:4 i forhold til det indledende fald identificeret i TEMPO 3:4. Desuden bemærker fagudvalget en række yderligere forbehold ved begge studier, som understreger, at der er stor usikkerhed om, hvor længe tolvaptan kan bremse faldet i eGFR.

Fagudvalget vurderer at en reduktion i faldet af eGFR i størrelsesordenen 0,98 ml/min/1,73 m² årligt [0,60 til 1,36] svarer til en **stor klinisk merværdi** ved 36 måneder. Hvorvidt effekten varer ved herefter er dog ikke overbevisende dokumenteret. Evidensens kvalitet vurderes at være lav på baggrund af *risiko for bias* i TEMPO 3:4 og *indirectness* grundet brugen af eGFR frem for GFR samt forskellen i studiepopulationerne og de hurtigt progredierende patienter, som tolvaptan er indikeret til (se afsnit 13.2).

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er i protokollen defineret som et vigtigt effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ansøger har ikke leveret data for tolvaptans effekt på ADPKD-patienters livskvalitet.

På baggrund af manglende data vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for effektmålet.

Bivirkninger (adverse reactions, AR) (vigtig)

I protokollen er bivirkninger defineret som et vigtigt effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Protokollen specificerer endvidere, at fagudvalget har ønsket bivirkninger opgjort som "behandlingsophør på grund af bivirkninger", "andel af patienter som oplever serious adverse reaction [SAR]" og en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Hvert perspektiv på bivirkninger vil blive gennemgået i det følgende.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Resultaterne fra TEMPO 3:4 viser, at tolvaptan over 36 måneder medfører en relativ risiko for behandlingsophør på grund af bivirkninger på 3,10 [2,04 til 4,79] til fordel for placebo (tabel 3). I absolutte tal er behandlingsophør på grund af bivirkninger 15,4 % i tolvaptangruppen overfor 5,0 % i placebogruppen svarende til en absolut forskel på 10,4 procentpoint.

I supplement noteres det at:

- Under det supplerende REPRISE-studie ophørte 9,5 % af patienterne deres tolvaptanbehandling mod 2,2 % af patienterne i placebogruppen over 12 måneder. Dette svarer til en forskel på 7,2 procentpoint.
- Det supplerende TEMPO 4:4-studie indikerer, at frafaldet blandt patienter, der fortsatte behandling efter 36 måneder, lå på 5,4 % de 24 måneder, de fulgte TEMPO 3:4-studiet. Blandt patienter fra den tidligere placebogruppe, der startede op på tolvaptanbehandling, var frafaldet på 15,0 %. Dette svarer til en absolut forskel på 9,6 procentpoint.

TABEL 3: Andel af patienter med behandlingsophør på grund af bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		10,4 procentpoint [--; --]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	> 1,00	RR 3,10 [2,04; 4,70]
Evidensens kvalitet	Moderat evidenskvalitet		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 10,4 % mellem tolvaptan- og placebogruppen ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for placebo. Den relative forskel på 3,10 [2,04 til 4,70] kategoriseres som negativ klinisk merværdi, da både den øvre samt nedre grænse på konfidensintervallet ligger over 1. Data fra det supplerende REPRISÉ-studie er lavere, hvilket sandsynligvis kan tilskrives run-in-perioden. Hertil bemærker fagudvalget, at yderligere 5,4 % af patienter behandlet med tolvaptan i TEMPO 3:4 ophørte med tolvaptanbehandlingen frem mod det femte behandlingsår under TEMPO 4:4. Fagudvalget vurderer, at det er uvist, hvor mange patienter der vil fortsætte en tolvaptanbehandling udover 60 måneder, hvilket er en betydende faktor for en eventuel langsigtet effekt.

Samlet set vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår andel patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger.

Andel af patienter som oplever serious adverse reaction [SAR]

Ansøger har ikke leveret data for den samlede andel af patienter, der oplever SAR ved 36 måneder.

I supplement noteres det dog at:

- Der i det supplerende REPRISÉ-studie blev identificeret 82 (12,5 %) og 60 (8,8 %) patienter med SAR i henholdsvis tolvaptan- og placebogruppen i løbet af 12 måneder. Det udgør en absolut forskel på 3,7 procentpoint.
- Der i det supplerende TEMPO 4:4-studie blev identificeret 16,0 % (early treatment) og 17,5 % (delayed treatment) patienter med SAR i løbet af 24 måneder.

På baggrund af manglende data vurderer fagudvalget, at effektmålet har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**. Det fremhæves dog, at det supplerende REPRISÉ-studie viser, at patienter fra både tolvaptan- og placebogruppen oplever SAR, og at effektforskellen er til fordel for placebo.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget finder, at der er en række bivirkninger hos tolvaptanbehandlede patienter, som i særlig grad bemærkes. Disse inkluderer:

- En øget forekomst af hepatisk toksicitet (tolvaptan: 2,3 %, placebo: 1,0 %), hvoraf der er en bekræftet risiko for leverskader ved brug af tolvaptan. Risikoen kan tænkes at kunne medføre leversvigt/permanent leverskade, om end sådanne tilfælde ikke blev konstateret i de inkluderede studier. Bivirkningen er reversibel ved behandlingsophør. Brugen af tolvaptan medfører derfor tæt monitorering af leverfunktionen hos alle behandlede patienter, hver måned de første 18 måneder og herefter hver tredje måned (jf. ansøgers Risk Management Plan [11]).
- En mulig firdobling af basalcellekarcinomer (tolvaptan: 0,8 %, placebo: 0,2 %) der ikke alene kan forklares af variationer i baggrundsincidensen. Basalcellekarcinomer udvikler sig dog langsomt og kan håndteres via rutinemæssig monitorering i dermatologisk regi [11].
- En mulig fordobling af forekomsten af glaukom (tolvaptan: 2,1 %, placebo: 1,0 %) [11], hvilket kræver øjenlægeundersøgelser.

Herudover bemærker fagudvalget, at mange patienter vil opleve en dosisafhængig øgning af tørst (tolvaptan: 55,3 %, placebo: 17,2 %) samt polyuri (tolvaptan: 38,3 %, placebo: 17,2 %) [23]. I TEMPO 3:4 sås det f.eks., at cirka 8 % af tolvaptanbehandlede patienter ophørte med behandlingen grundet akvareserelaterede bivirkninger indenfor den første måned [11]. Det er fagudvalgets vurdering, at der vil være stor variation i, hvorvidt patienter behandlet med tolvaptan vil finde akvaresen for belastende til at fortsætte behandlingen på længere sigt, men at mange patienter i praksis vil finde det svært at overholde kravet om forhøjet væskeindtag, medmindre de er særligt motiverede (se afsnit 7).

Til sidst understreger fagudvalget, at risikoen ved brug af tolvaptan hos patienter, der ønsker at opnå graviditet, er gravide eller ammer, ikke er dokumenteret, hvorfor denne patientgruppe ikke bør tilbydes tolvaptan [11]. Fagudvalget vurderer, at denne indskrænkning i særlig grad bør fremhæves i og med, at den relevante patientpopulation af hurtigt progredierende ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3 forventes at være relativt ung. Dette undsiger dog ikke en eventuel positiv effekt ved tolvaptan for den generelle patientpopulation.

Bivirkninger (AR) samlet set

Samlet vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **negativ klinisk merværdi** vedr. bivirkninger for patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom. Evidensens niveau vurderes at være moderat på baggrund af *risiko for bias* i TEMPO 3:4 (se afsnit 13.2).

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, er samlet set vurderet som værende **lav**. Hertil skal det bemærkes, at der mangler data på 3 ud af 5

effektmål, hvoraf to af disse effektmål er kritiske. De resterende overvejelser vedrørende evidensens kvalitet for de to dokumenterede effektmål kan ses i bilag 13.2.

6.1.4 Konklusion for den klinisk merværdi af tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo
Fagudvalget vurderer samlet set, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Mortalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	N/A
ESRD	Kritisk	Ikkedokumenterbar	N/A
GFR	Vigtig	Stor merværdi	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	N/A
Bivirkninger	Vigtig	Negativ klinisk merværdi	Moderat
Samlet vurdering		Ikkedokumenterbar merværdi	N/A

Fagudvalget fremhæver, at der ikke er forelagt data for tolvaptans effekt på de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD. Det samme gælder for tolvaptans påvirkning af patienternes livskvalitet. Den foreviste effekt af tolvaptan på faldet i eGFR ved 36 måneder svarer til en stor klinisk merværdi. Hvorvidt effekten varer ved er dog ikke overbevisende dokumenteret. Hertil kommer en negativ klinisk merværdi for bivirkningsprofilen.

6.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Fagudvalget vurderer, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom, giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**. De følgende afsnit (6.2.1-3) gennemgår data, evidensens kvalitet og fagudvalgets konkrete vurderinger, som ligger til grund for fagudvalgets konklusion for populationen af patienter i hvert CKD-stadie (afsnit 6.2.4).

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika af TEMPO 3:4 – data ved 36 måneder

Følgende publikation indgår i besvarelsen af kliniske spørgsmål 2-4 vedr. patienter i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3:

Post hoc-analyse af TEMPO 3:4 (NCT00428948): Subgruppeanalyse af data fra TEMPO 3:4-studiet med formål at analysere effekten af tolvaptan afhængigt af CKD-stadie på eGFR, *adverse events* og TKV. TEMPO 3:4 var et randomiseret, stratificeret fase III-studie over 36 måneder fra 2007-2009, hvor 1.445 patienter blev randomiseret 2:1 til tolvaptan i et split dose-regime (45/15 mg, 60/30 mg eller 90/30 mg afhængig af tolerance) eller placebo. Analysen blev foretaget *post hoc* som ITT [15].

Karakteristika af supplerende studie, REPRISE – data ved 12 måneder

Følgende publikation indgår i besvarelsen af kliniske spørgsmål 3 og 4 vedr. patienter i henholdsvis CKD-stadie 2 og 3:

REPRISE (NCT02160145): REPRISE var et stratificeret randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie. Inden randomisering gennemgik patienter en 8-ugers run-in-periode hvor de modtog først placebo (n = 1.519) og dernæst tolvaptan (n = 1.496), hvoraf patienter (n = 1.370), der kunne tåle tolvaptan (60/30 mg og 90/30 mg), blev randomiseret 1:1 til placebo eller tolvaptanbehandling (30/15 mg, 45/15 mg, 60/30 mg eller 90/30 mg afhængig af tolerance) i 12 måneder [14].

Studiepopulation af patienter i CKD-stadie 1

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne ikke afviger substantielt fra den danske population af patienter i CKD-stadie 1 (tabel 4). Herudover henviser fagudvalget til sine bemærkninger i afsnit 6.1.1.

Tabel 4: Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i relevante studier

	TEMPO 3:4 – post hoc	
	Tolvaptan	Placebo
CKD 1 (antal)	330	172
Alder, år	34,7 ± 7	35 ± 8
Mænd (%)	47,3	47,4
Gennemsnitsvægt, kg	78 ± 19	77 ± 19
Total nyrevolumen (ml) Gennemsnit	1375	1313
Estimeret GFR (ml/min/1,73m ²) ^a	105 ± 10	107 ± 13
Medicinering med RAAS inhibitor (%)	241 (73)	122 (71)

Plus-minusværdier er gennemsnits ±SD. RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone-system består af behandling med angiotensin-converting-enzyme, aldosteron-antagonister og/eller angiotensin-receptor blocker.

^a CKD-EPI-formularen.

Studiepopulationer af patienter i CKD-stadie 2

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne ikke afviger substantielt fra den danske population af patienter i CKD-stadie 2 (tabel 5). Herudover henviser fagudvalget til sine bemærkninger i afsnit 6.1.1.

Tabel 5: Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i relevante studier

	TEMPO 3:4 – post hoc		REPRISE ^a	
	Tolvaptan	Placebo	Tolvaptan	Placebo
CKD 2 (antal)	465	224	32	39
Alder	40 ± 6	41 ± 6	---	---
Mænd (%)	49,7	52,2	---	---
Gennemsnitsvægt	78 ± 18	77 ± 18	---	---
Total nyrevolumen (ml) Gennemsnit (SD)	1713 ± 861	1713 ± 823	---	---
Estimeret GFR (ml/min/1,73m ²) ^b	75 ± 9	75 ± 9	---	---
Medicinering med RAAS inhibitor (%)	390 (84)	197 (88)	---	---

Plus-minusværdier er gennemsnits ±SD. RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone-system består af behandling med angiotensin-converting-enzyme, aldosteron-antagonister og/eller angiotensin-receptor blocker.

^a Patientkarakteristika for hver CKD-gruppe er ikke opgjort i REPRISE. Der henvises i stedet til tabel 1, afsnit 6.1.1.

^b CKD-EPI-formularen.

Studiepopulationer af patienter i CKD-stadie 3

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne ikke afviger substantielt fra den danske population af patienter i CKD-stadie 3 (tabel 6). Herudover henviser fagudvalget til sine bemærkninger i afsnit 6.1.1.

Tabel 6: Baselinekarakteristika for patientpopulationerne i relevante studier

	TEMPO 3:4 – post hoc		REPRISE ^a	
	Tolvaptan	Placebo	Tolvaptan	Placebo
CKD 3 (antal)	163	85	512 ^b	517 ^b
Alder	42 ± 6	42 ± 6	---	---
Mænd (%)	65,6	58,8	---	---
Gennemsnitsvægt	86 ± 17	85 ± 17	---	---
Total nyrevolumen (ml) Gennemsnit (SD)	2353 ± 1101	2266 ± 1174	---	---
Estimeret GFR (ml/min/1,73m ²) ^c	51 ± 6	52 ± 8	---	---
Medicinering med RAAS inhibitor (%)	155 (95)	79 (93)	---	---

Plus-minusværdier er gennemsnits ±SD. RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone-system består af behandling med angiotensin-converting-enzyme, aldosteron-antagonister og/eller angiotensin-receptor blocker.

^a Patientkarakteristika for hver CKD-gruppe er ikke opgjort i REPRISE. Der henvises i stedet til tabel 1, afsnit 6.1.1.

^b CKD 3 er i REPRISE opgjort som henholdsvis CKD 3a (tolvaptan: 209; placebo: 202) og CKD 3b (tolvaptan: 303; placebo 315) [14].

^c CKD-EPI-formularen.

6.2.2 Resultater og vurdering

Den kliniske merværdi af tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 eller 3 med hurtigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo vurderes på baggrund af protokollens kritiske og vigtige effektmål. Resultaterne er beskrevet nedenfor.

Fagudvalget har ønsket effektmål med længst mulig opfølgningstid grundet sygdommens mangeårige forløb. Fagudvalget forventede dog en begrænset mængde data for den mest relevante tidshorisont,

hvorfor den kliniske merværdi af tolvaptan bliver fastsat ved en tidshorisont på 36 måneder med data fra en post hoc-analyse af TEMPO 3:4-studiet.

Mortalitet (kritisk)

Mortalitet er i protokollen defineret som et kritisk effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ansøger har ikke været i stand til at levere data på mortalitet.

På grund af manglende data vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **ikkedokumenterbar merværdi** vedr. mortalitet.

ESRD (kritisk)

ESRD er i protokollen defineret som et kritisk effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ligesom for mortalitet har ansøger ikke været i stand til at levere data på ESRD.

På grund af manglende data vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **ikkedokumenterbar merværdi** vedr. ESRD.

Fald i GFR (vigtig)

GFR er i protokollen defineret som et vigtigt effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ansøger har ikke leveret tal på GFR men GFR estimeret via CKD-EPI-formularen.

Patienter i CKD-stadie 1

Resultaterne for patienter i CKD-stadie 1 indikerer, at tolvaptan over 36 måneder har en ikkesignifikant effekt på 0,40 ml/min/1,73 m² årligt [-0,25 til 1,05, p = 0,23] sammenlignet med placebo (tabel 7).

TABEL 7: Effektestimater for eGFR fald ved tolvaptan

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	0,5 ml/min/1,73 m ² årligt mindre fald	CKD 1: 0,40 ml/min/1,73 m ² årligt [-0,25; 1,05] mindre fald
		CKD 2: 1,13 ml/min/1,73 m ² årligt [0,61; 1,66] mindre fald
		CKD 3: 1,66 ml/min/1,73 m ² årligt [0,83; 2,45] mindre fald
Evidensens kvalitet	CKD 1: Meget lav evidens kvalitet CKD 2 og 3: Lav evidens kvalitet	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 0,40 ml/min/1,73 m² årligt ligger under den definerede mindste klinisk relevante forskel og var ikke statistisk signifikant (p = 0,23). Fagudvalget henviser til sine kommentarer vedr. eGFR for den samlede population (jævnfør afsnit 6.1.2).

Fagudvalget vurderer, at tolvaptan har **ingen klinisk merværdi** ift. GFR for patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet

vurderes at være meget lav på baggrund af *risiko for bias* i TEMPO 3:4, usikkerhed ved konfidensintervallet og *indirectness* ved brugen af eGFR frem for GFR samt forskellen i studiepopulationerne og de hurtigt progredierende patienter, som tolvaptan er indikeret til (se afsnit 13.2).

Patienter i CKD-stadie 2

Resultaterne fra post hoc-analysen indikerer, at tolvaptan for patienter i CKD-stadie 2 over 36 måneder reducerer faldet i eGFR med 1,13 ml/min/1,73 m² årligt [0,61 til 1,66] sammenlignet med placebo (tabel 7).

I supplement hertil bemærkes det at:

- REPRISE-studiet over 12 måneder indikerer en ikkesignifikant effekt sammenlignet med placebo. Dette forklares muligvis af den lave frekvens af patienter i CKD-stadie 2 i studiet (n = 32 vs. 39, se tabel 5).

Den absolutte effektforskel ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for tolvaptan. Fagudvalget henviser herudover til sine kommentarer til eGFR for den samlede population (jævnfør afsnit 6.1.2).

Fagudvalget vurderer, at den absolutte effekt for ADPKD-patienter i CKD-stadie 2 svarer til en **stor klinisk merværdi** ved 36 måneder. Hvorvidt effekten varer ved er dog ikke overbevisende dokumenteret. Evidensens kvalitet vurderes at være lav på baggrund af *risiko for bias* i TEMPO 3:4 og *indirectness* ved brugen af eGFR frem for GFR samt forskellen i studiepopulationerne og de hurtigt progredierende patienter, som tolvaptan er indikeret til (se afsnit 13.2)

Patienter i CKD-stadie 3

Post hoc-analysen indikerer, at tolvaptan har en effekt for patienter i CKD-stadie 3 på 1,66 ml/min/1,73 m² årligt [0,83 til 2,45] henover 36 måneder (tabel 7).

I supplement hertil bemærkes det at:

- REPRISE-studiet over 12 måneder indikerer en effekt af tolvaptan sammenlignet med placebo på 2,36 ml/min/1,73 m² årligt [intet konfidensinterval opgivet, p < 0,001] for patienter i CKD-stadie 3a og en effekt på 0,78 ml/min/1,73 m² årligt [intet konfidensinterval opgivet, p = 0,008] for patienter i CKD-stadie 3b.

Den absolutte effektforskel var statistisk signifikant (p < 0,001) og ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for tolvaptan. Fagudvalget henviser til sine kommentarer til eGFR for den samlede population (jævnfør afsnit 6.1.2).

Hertil bemærker fagudvalget, at tendensen i REPRISE-studiet er en lavere effekt for patienter i CKD-stadie 3b (0,78 ml/min/1,73 m² årligt) sammenlignet med patienter i CKD-stadie 3a (2,36 ml/min/1,73 m² årligt), hvilket kan indikere, at effekten sænkes markant efterhånden, som sygdommen skrider frem. Fagudvalget kan dog ikke på baggrund af de forelagte data vurdere, hvorvidt der her er tale om en aftagende effekt på grund af sygdomsprogression (CKD-stadie), eller om det mindre fald kan hænge sammen med studiepopulationens fremskredne alder (< 55 år). Desuagtet ser effekten fortsat ud til at være større end den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget vurderer, at den absolutte effekt for ADPKD-patienter i CKD-stadie 3 isoleret svarer til en **stor klinisk merværdi** ved 36 måneder. Hvorvidt effekten varer ved er dog ikke overbevisende dokumenteret. Evidensens kvalitet vurderes at være lav på baggrund af *risiko for bias* i TEMPO 3:4 og *indirectness* ved

brugen af eGFR frem for GFR samt forskellen i studiepopulationerne og de hurtigt progredierende patienter, som tolvaptan er indikeret til (se afsnit 13.2).

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er i protokollen defineret som et vigtigt effektmål for vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi. Ansøger har ikke leveret data for tolvaptans effekt på ADPKD-patienters livskvalitet.

På baggrund af manglende data vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for effektmålet.

Bivirkninger (adverse reactions, AR) (vigtig)

Behandlingsophør på grund af bivirkninger - CKD-stadie 1

Resultaterne fra post hoc-analysen af TEMPO 3:4-data viser, at 17,0 % af CKD-1-patienterne i tolvaptangruppen forlod studiet overfor 5,8 % af CKD-stadie 1-patienterne i placebogruppen (tabel 8). Dette svarer til en absolut forskel på 11,2 procentpoint til fordel for placebo.

Tabel 8: Behandlingsophør på grund af bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		CKD 1: 11,2 procentpoint [--; --]
			CKD 2: 9,7 procentpoint [--; --]
			CKD 3: 11,2 procentpoint [--; --]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		CKD 1: RR 2,92 [1,53; 5,58] CKD 2: RR 2,98 [1,61; 5,52] CKD 3: RR 4,17 [1,29; 13,46]
Evidensens kvalitet	Moderat evidens kvalitet		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 11,2 % mellem tolvaptan og placebo ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for placebo. Den relative forskel på 2,92 [1,53 til 5,58] kategoriseres som en negativ klinisk merværdi.

På den baggrund af resultaterne for patienter i CKD-stadie 1 vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger - CKD-stadie 2

Resultaterne fra post hoc-analysen af TEMPO 3:4-data viser, at 14,6 % af CKD-2-patienterne i tolvaptangruppen droppede ud af studiet overfor 4,9 % af CKD-stadie 2-patienter i placebogruppen (tabel 8). Dette svarer til en absolut forskel er på 9,7 procentpoint til fordel for placebo.

Den absolutte effektforskel på 9,7 % mellem tolvaptan- og placebogruppen ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for placebo. Den relative forskel på 2,98 [1,61 til 5,52] kategoriseres som negativ klinisk merværdi.

På den baggrund af resultaterne for patienter i CKD-stadie 2 vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger - CKD-stadie 3

Resultaterne fra post hoc-analysen af TEMPO 3:4-data viser, at 14,7 % af CKD-3-patienter i tolvaptangruppen droppede ud af studiet overfor 3,5 % af CKD-stadie 3-patienter i placebogruppen (tabel 8). Dette svarer til en absolut forskel er på 11,2 procentpoint til fordel for placebo.

Den absolutte effektforskel på 11,2 % mellem tolvaptan- og placebogruppen ligger over den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for placebo. Den relative forskel på 4,17 [1,29 til 13,46] kategoriseres som negativ klinisk merværdi.

På baggrund af resultaterne for patienter i CKD-stadie 3 vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo.

Andel af patienter som oplever serious adverse reaction [SAR]

Ansøger har ikke leveret data for hverken patienter i CKD 1, 2 eller 3, der oplever SAR ved tolvaptanbehandling over 36 måneder.

På baggrund af manglende data vurderer fagudvalget, at effektmålet har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom.

Kvalitativ gennemgang

Se afsnit 6.1.2.

Bivirkninger (AR) samlet set

Samlet vurderer fagudvalget, at tolvaptan har en **negativ klinisk merværdi** vedr. bivirkninger for patienter med ADPKD uanset CKD-stadie. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat på baggrund af *risiko for bias* i TEMPO 3:4 (se afsnit 13.2).

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens samlede kvalitet for patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom, er vurderet som værende **lav** for alle patientgrupperne. Hertil skal det bemærkes, at der mangler data på 3 ud af 5 effektmål, hvoraf to af disse effektmål er kritiske.

Overvejelserne vedrørende evidensens kvalitet for de to dokumenterede effektmål kan ses i bilag 13.2.

6.2.4 Konklusion for den klinisk merværdi af tolvaptan sammenlignet med placebo

Fagudvalget vurderer samlet set, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i henholdsvis CKD-stadie 1, 2 og 3 med hastigt progredierende sygdom, giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Mortalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	N/A
ESRD	Kritisk	Ikkedokumenterbar	N/A
GFR	Vigtig	CKD-stadie 1: Ingen klinisk merværdi	Meget lav
		CKD-stadie 2 og 3: Stor klinisk merværdi	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	N/A
Bivirkninger	Vigtig	Negativ klinisk merværdi	Moderat
Samlet vurdering		Ikkedokumenterbar merværdi	Lav

Fagudvalget fremhæver, at der ikke er forelagt data for tolvaptans effekt på de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD. Det samme gælder for tolvaptans påvirkning af patienternes livskvalitet. For gruppen af patienter i CKD-stadie 1 vil den foreviste effekt af tolvaptan ikke give en klinisk merværdi for effektmålet eGFR. For gruppen af patienter i CKD-stadie 2 og 3 svarer den foreviste effekt af tolvaptan på faldet i eGFR en stor klinisk merværdi. Hvorvidt effekten varer ved efter 36 måneder er dog ikke overbevisende dokumenteret. Hertil kommer en negativ klinisk merværdi for bivirkningsprofilen.

7 Andre overvejelser

7.1 Patienter, for hvem tolvaptan er særligt relevant

På trods af den manglende dokumentation for de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD, som afspejles i kategoriseringen af tolvaptan, vurderer fagudvalget, at tolvaptan muligvis har en klinisk merværdi for en udsat subgruppe af ADPKD-patienter. Det drejer sig om yngre patienter (18 til 50 år) i CKD-stadie 2 til 3a med familieanamnese og hurtig progression som beskrevet af ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders og ERBP's diagnosticeringsalgoritme. Disse patienter vil formentlig være særligt motiverede for at følge behandling stringent og acceptere bivirkningerne forbundet med tolvaptan. Værdien for denne subgruppe skal hertil ses i lyset af manglen på alternative behandlingsmuligheder. Identifikation af subgruppen vil kræve, at patienter med kendt familieanamnese bliver diagnosticeret med hensyn til hurtig progression som beskrevet i afsnit 7.3.

Fagudvalget understreger herudover behovet for indsamling af data, der rækker udover 36 måneder.

7.2 Overvejelser vedrørende seponering

Fagudvalget vurderer, at en eventuel behandling med tolvaptan bør indstilles, hvis patienten ønsker at opnå graviditet, og at en eventuel genoptagning af tolvaptanbehandling ikke bør igangsættes, før amning ikke længere er aktuelt.

Fagudvalget finder det nødvendigt at understrege behovet for at stoppe tolvaptanbehandlingen, hvis der identificeres leverskader. Ligeledes kan vedvarende dehydrering af patienten give anledning til at stoppe behandlingen.

I kraft af indikationsgodkendelsen fra EMA, manglen på data efter CKD-stadie 3 og tendensen til aftagende effekt fra CKD-stadie 3b understreger fagudvalget nødvendigheden af at stoppe behandling, når patienter er progredieret til CKD 4 og 5 (dvs. eGFR < 30). Hertil finder fagudvalget, at der bør udvises særlig påpasselighed med fortsættelse af en eventuel tolvaptanbehandling efter 5 års behandling, da data på nuværende tidspunkt ikke rækker længere, og de langsigtede effekter samt bivirkninger er uviste.

7.3 Overvejelser vedrørende diagnosticering

Ifølge den europæiske diagnosticeringsalgoritme, som fagudvalget tilslutter sig, afhænger diagnosticeringen af hastig progression hos ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3 af en eller flere følgende tests: Måling af nyrefunktionsniveau (eGFR) henover et eller flere år; gentagne målinger af nyrestørrelse ((ht)TKV) ved MRI-scanning, alternativt ved CT-scanning, samt forventet udvikling af nyrestørrelse ((ht)TKV) indekseret efter alder og genotype. Denne diagnosticering indebærer en udvidelse af den nuværende kliniske praksis, hvor patienter ikke udredes specifikt med henblik på progressionshastighed.

Fagudvalget har genovervejet konsekvenserne af indførelsen af en systematisk diagnosticering af ADPKD-patienternes progressionshastighed. Måling af eGFR hos ADPKD-patienter over flere år er almindelig klinisk, nefrologisk praksis i Danmark. Derfor vil de ADPKD-patienter, der i dag går til regelmæssig kontrol i de nefrologiske ambulatorier, ikke medføre en øget arbejdsbyrde mht. bestemmelse af progressionshastighed. Derudover har fagudvalget følgende overvejelser vedrørende diagnosticeringen af hurtigt progredierende ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3:

- Af hensyn til princippet om lighed i sundhed mener fagudvalget, at alle ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3 bør undersøges for hastig progression. Dette hensyn inkluderer ADPKD-patienter, der allerede er diagnosticeret ud fra eksisterende standarder – herunder patienter der i dag bliver behandlet hos deres alment praktiserende læge og derfor ikke kommer i de nefrologiske ambulatorier.
- ADPKD-patienter kan i nogle tilfælde have behov for udredning af hastig progression, udover måling af eGFR, på nefrologiske afdelinger med adgang til tilstrækkelig kapacitet for MR- eller CT-scanninger samt radiologisk kompetence til at bestemme TKV. Dette er ikke nuværende praksis og vil medføre en øget arbejdsbyrde.
- Hvis tolvaptan tages i brug medfører det, at behandlede patienter skal ses hyppigere til ambulat kontrol end ellers (hver måned de første 18 måneder og hver tredje måned under resten af behandlingen, jf. ansøgers Risk Management Plan [11]). En stor del af patienterne kontrolleres aktuelt hel- eller halvårligt.

7.4 Vedrørende dosis

Baseret på data fra TEMPO 3:4 og REPRISÉ har fagudvalget taget tabel 9 til efterretning vedrørende den reelle dosis, som patienter har vist at kunne tolerere.

Tabel 9: Tolvaptandoser givet under TEMPO 3:4

	Tolvaptan	Placebo
<i>Høj dosis (120 mg dagligt)</i>	404 (55 %)	348 (83 %)
<i>Mellem dosis (90 mg dagligt)</i>	157 (21 %)	38 (9 %)
<i>Lav dosis (60 mg dagligt)</i>	179 (24 %)	32 (8 %)
Tolvaptandoser givet efter indføringsfase i REPRISÉ		
<i>Høj dosis (120 mg dagligt)</i>	118 (17,3 %)	124 (18,0 %)
<i>Mellem dosis (90 mg dagligt)</i>	565 (82,7 %)	563 (82,0 %)

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensens samlede kvalitet

Fagudvalget vurderer, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom i sammenligning med placebo, giver en:

- Ikkedokumenterbar klinisk merværdi

Fagudvalget vurderer ligeledes, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er henholdsvis i CKD-stadie 1, 2 eller 3 med hastigt progredierende sygdom i sammenligning med placebo, giver en:

- Ikkedokumenterbar klinisk merværdi

Fagudvalget fremhæver, at der ikke er forelagt data for tolvaptans effekt på de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD. Det samme gælder for tolvaptans påvirkning af patienternes livskvalitet. Den foreviste effekt af tolvaptan på eGFR ved 36 måneder svarer til en stor klinisk merværdi, men hvorvidt effekten varer ved er ikke dokumenteret overbevisende. Hertil kommer en negativ klinisk merværdi for bivirkningsprofilen.

På trods af den manglende dokumentation for de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD, som afspejles i kategoriseringen af tolvaptan, vurderer fagudvalget, at tolvaptan muligvis har en klinisk merværdi for en udsat subgruppe af ADPKD-patienter (jf. afsnit 7, Andre overvejelser).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensens samlede kvalitet

Rådet vurderer, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom i sammenligning med placebo, giver en:

- Ikkedokumenterbar klinisk merværdi

Rådet vurderer ligeledes, at tolvaptan til patienter med ADPKD, som er henholdsvis i CKD-stadie 1, 2 eller 3 med hastigt progredierende sygdom i sammenligning med placebo, giver en:

- Ikkedokumenterbar klinisk merværdi

Rådet fremhæver, at der ikke er forelagt data for tolvaptans effekt på de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD. Det samme gælder for tolvaptans påvirkning af patienternes livskvalitet. Den foreviste effekt af tolvaptan på eGFR ved 36 måneder svarer til en stor klinisk merværdi, men hvorvidt effekten varer ved er ikke dokumenteret overbevisende. Hertil kommer en negativ klinisk merværdi for bivirkningsprofilen.

På trods af den manglende dokumentation for de to kritiske effektmål, mortalitet og ESRD, som afspejles i kategoriseringen af tolvaptan, vurderer Rådet, at tolvaptan muligvis har en klinisk merværdi for en udsat subgruppe af ADPKD-patienter (jf. afsnit 7, Andre overvejelser).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen behandlingsvejledning på området.

11 Referencer

1. Naver, Signe Vinsand; Ørskov, B; Jensen AEM. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom. Ugeskrift for Læger. 2017;179:2–6.
2. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: A position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(3):337–48.
3. Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2014;(August):1–83.
4. Selskab DN. Brug af Tolvaptan (Jinarc®) i Danmark med det formål at bremse progression af cysteudvikling og nyreinsufficiens ved ADPKD. 2016;1–12.
5. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation Tolvaptan for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Bd. COMP/44468. 2015.
6. Brandi L. Mini-MTV for tolvaptan til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Hillerød; 2016.
7. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Denmark. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(11):2034–9.
8. Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(4):1607–13.
9. EMA. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (Jinarc). London; 2015.
10. V.E. T, O. D, A.B. C, R.T. G, R.D. P, J. O, et al. Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2017;45(3):257–66.
11. EMA. Assessment Report: Jinarc (International non-proprietary name: tolvaptan). Bd. EMA/154879. London; 2015.
12. Torres V, Chapman A, Devuyst O, Gansevoort R, Grantham J, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2012;367(25):2407–18.
13. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2017;1–13.
14. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2017;NEJMoa1710030.
15. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, 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):803–11.

16. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, Bakker SJL, Czerwiec FS, Struck J, et al. Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(6):1278–86.
17. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, ter Horst GJ, Renken RJ, van der Jagt EJ, et al. Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):833–41.
18. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2499–507.
19. Muto S, Okada T, Yasuda M, Tsubouchi H, Nakajima K, Horie S. Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO extension Japan trial. *Drug Healthc Patient Saf.* 2017;9:93–104.
20. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;1–6.
21. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Higashihara E, et al. Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):210–9.
22. Erickson KF, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2013;159(6):382–9.
23. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407–18.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Poul Freese <i>Ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Elvin Odgaard <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jan Carstens <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Peter Marckmann <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Thomas Elung-Jensen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ditte Carlsen Lehtonen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Uggerhøj Andersen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Lauge Neimann Rasmussen (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

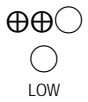
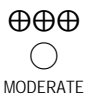
Risk of bias er vurderet med **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**.

Det er samlet set vurderet, at der er en tilstrækkelig risiko for bias for alle effektmål til at nedgradere evidensens kvalitet med et niveau (se afsnit 13.2).

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev foretaget central i stratificeret orden efter hypertension status (bekræftet vs. ikke-bekræftet), kreatinin clearance (< 80 vs. ≥ 80 ml per minut), total nyrevolumen (< 1000 vs. ≥ 1000 ml) og geografisk område.
Allocation concealment (Selection bias)	Uklar risiko for bias	Allokeringen er ikke nærmere beskrevet end ovenfor.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	Bivirkninger ved tolvaptan såsom polyuria og nocturia risikerer at medføre afblinding af patienter og personel. Patienter blev opfordret til at opretholde hydrering, hvilket kan have påvirket målingen af tolvaptans effekt, men samtidig illustrerer, at ADPKD-patienter kan opnå fordele alene ved at øge deres daglige væskeindtag.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Uklar risiko for bias	Blinding af outcome assessors er ikke beskrevet i studiet.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<u>Lav risiko for bias</u>	Ingen bemærkninger.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Ingen bemærkninger.
Other bias	Moderat risiko for bias	Fagudvalget har betænkeligheder ved, at de identificerede studier i bemærkelsesværdig grad er udarbejdet af samme forskergruppe.

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tolvaptan	placebo/standard treatment	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Mortalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
ESRD (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
eGFR (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious ^a	serious ^b	not serious	none	961	484	--	mean 0,98 ml/min/year higher (0,6 higher to 1,36 higher)	 LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af bivirkninger (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious ^a	not serious	not serious	none	961	483	RR 3,10 (2,04 to 4,70)	mean 10,4 % higher (-- to --)	 MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

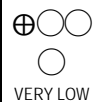

Explanations

a. Normalt nedgraderes hvis estimer er baseret på 1 studie, men da de supplerende studier støtter tendensen i TEMPO 3:4 nedgraderes ikke i dette tilfælde.

b. I stedet for nyrefunktion målt ved GFR er estimeret GFR anvendt. eGFR anses af fagudvalget for at være et surrogatmål for GFR. Sammenholdt med at populationen af ADPKD-patienter i de inkluderede studier afviger fra den definerede population af hurtigt progredierende patienter, nedgraderes evidensens kvalitet med et niveau.

c. Evidensens kvalitet er trukket et niveau ned på grund af de samlede overvejelser i risk of bias-vurderingen (afsnit 13.1).

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 1 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tolvaptan	placebo/standard treatment	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Mortalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
ESRD (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
eGFR (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^d	not serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	330	172	--	mean 0,40 ml/min/year higher (0,25 lower to 1,05 higher)	 VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af bivirkninger (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^d	not serious ^a	not serious	not serious	none	330	172	RR 3,10 (2,04 to 4,70)	mean 10,4 % higher (-- to --)	 MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	IMPORTANT

a. Normalt nedgraderes hvis estimater er baseret på 1 studie, men da de supplerende studier støtter tendensen i TEMPO 3:4 nedgraderes ikke i dette tilfælde.

b. I stedet for nyrefunktion målt ved GFR er estimeret GFR anvendt. eGFR anses af fagudvalget for at være et surrogatmål for GFR. Sammenholdt med at populationen af ADPKD-patienter i de inkluderede studier afviger fra den definerede population af hurtigt progredierende patienter, nedgraderes evidensens kvalitet med et niveau.

c. Konfidensintervallet inkluderer effektestimater, der både er over og under den mindste klinisk relevante forskel samt et effektestimat til fordel for komparator, placebo, der i princippet er lig en skadelig effekt. Sidstnævnte kunne medføre en nedgradering af evidensen med to niveauer, men i lyset af effektestimaterne for de andre kliniske spørgsmål finder fagudvalget ingen grund til at forvente en skadelig effekt. Evidensens kvalitet nedgraderes på den baggrund med et niveau.

d. Evidensens kvalitet er trukket et niveau ned på grund af de samlede overvejelser i risk of bias-vurderingen (afsnit 13.1).

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 2 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tolvaptan	placebo/standard treatment	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Mortalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
ESRD (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
eGFR (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious ^a	serious ^b	not serious	none	465	224	--	mean 1,13 ml/min/year higher (0,61 to 1,66 higher)	⊕⊕○ ○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af bivirkninger (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious ^a	not serious	not serious	none	465	224	RR 2,98 (1,61 to 5,52)	mean 9,7 % higher (-- to --)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	IMPORTANT

a. Normalt nedgraderes hvis estimater er baseret på 1 studie, men da de supplerende studier støtter tendensen i TEMPO 3:4 nedgraderes ikke i dette tilfælde.

b. I stedet for nyrefunktion målt ved GFR er estimeret GFR anvendt. eGFR anses af fagudvalget for at være et surrogatmål for GFR. Sammenholdt med at populationen af ADPKD-patienter i de inkluderede studier afviger fra den definerede population af hurtigt progredierende patienter, nedgraderes evidensens kvalitet med et niveau.

c. Evidensens kvalitet er trukket et niveau ned på grund af de samlede overvejelser i risk of bias-vurderingen (afsnit 13.1).

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD-stadie 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tolvaptan	placebo/standard treatment	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Mortalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
ESRD (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	CRITICAL
eGFR (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious ^a	serious ^b	not serious	none	163	85	--	mean 1,66 ml/min/year higher (0,83 to 2,45 higher)	⊕⊕○ ○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af bivirkninger (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	serious ^c	not serious ^a	not serious	not serious	none	163	85	RR 3,10 (2,04 to 4,70)	mean 11,2 % higher (-- to --)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: 36 months)												
0	-	-	-	-	-	-					-	IMPORTANT

a. Normalt nedgraderes hvis estimater er baseret på 1 studie, men da de supplerende studier støtter tendensen i TEMPO 3:4 nedgraderes ikke i dette tilfælde.

b. I stedet for nyrefunktion målt ved GFR er estimeret GFR anvendt. eGFR anses af fagudvalget for at være et surrogatmål for GFR. Sammenholdt med at populationen af ADPKD-patienter i de inkluderede studier afviger fra den definerede population af hurtigt progredierende patienter, nedgraderes evidensens kvalitet med et niveau.

c. Evidensens kvalitet er trukket et niveau ned på grund af de samlede overvejelser i risk of bias-vurderingen (afsnit 13.1).

Application for the assessment of clinically added value of tolvaptan for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

1 Executive Summary

This application is a response to the protocol (*Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan til behandling af autosomal dominant polycystic kidney disease*) issued by Medicinrådet on February 23rd 2018.

The protocol asks for data on mortality, (time to) ESRD, GFR, discontinuations due to adverse events, serious adverse events, TKV and renal pain comparing tolvaptan with placebo. The protocol also outlines the differences in these endpoints which are considered clinically important. The protocol also asks for the whole patient population as indicated by label and for the subgroup of patients in CKD stages 1,2 and 3 separately.

To directly inform the endpoints in the protocol there are two large randomized clinical trials, TEMPO 3:4 and REPRISE with findings from both showing the effect of tolvaptan in slowing down ADPKD disease progression relative to placebo.

Unfortunately, due to the study designs and nature of the disease, clinical data on mortality and (time to) ESRD is not found in the tolvaptan trial. Given that tolvaptan is a disease modifying drug which patients can potentially benefit from more (in absolute terms) the earlier it is used. A trial that demonstrated the effect on mortality or time to ESRD would be infeasible to conduct. As an alternative to clinical data, extrapolations can be made using disease progression models or straight forward assumptions on the efficacy persistence over time. There are examples of research/expert groups, who have used both approaches separately, and independently from industry, to estimate relatively large effects. A group from Stanford University built a disease progression model to use for health economic purposes which estimates the effect for an average CKD stage 2 patient at initiation, to be a delay to ESRD of 6.5 years with a gain of 2.6 life years. Similarly the ERA-EDTA consensus statement on tolvaptan conclude that, provided the effect in the TEMPO 3:4 trial was maintained, each four year period of treatment would delay the incidence of ESRD by approximately one additional year. It can be argued that in lack of clinical data on time to ESRD and mortality modelling studies give us the best approximations of expected long-term outcomes. The modelled and extrapolated outcomes in terms of delay to ESRD and mortality are representing clinically important differences and shall in our view form an important part of the health technology assessment when long-term studies are not feasible.

Both TEMPO 3:4 and REPRISE demonstrate a difference in the rate of kidney function decline as measured by estimated GFR (eGFR) using the CKD-EPI method. Both trials exceeded the protocol defined threshold of 0.5 ml/min/year for the full populations studied (TEMPO 3:4; CKD 1-3 patients at initiation, treatment difference: 0.98 ml/min/year ($p < 0.001$), REPRISE; CKD 2-4 patients at initiation, treatment difference 1.27 ml/min/year ($p < 0.001$)). Subgroup analyses of the trials indicate that the treatment effect in terms of difference in rate of kidney decline in CKD stages 2 and 3 when analysed separately is also greater than 0.5 ml/min/year. However in the REPRISE trial the relatively small subgroup of CKD 2 patients at initiation didn't reach statistical significance for the treatment difference. In the TEMPO 3:4 trial the subgroup of CKD stage 1 patients at initiation didn't reach a statistical significant difference in eGFR decline. This is not surprising as early in the disease GFR decline is smaller in absolute terms and it is therefore difficult to demonstrate a treatment difference with eGFR for a subgroup of patients.

The TEMPO 4:4 trial is not a placebo controlled trial but investigates the difference between early and delayed treatment initiation of tolvaptan by offering patients from the TEMPO 3:4 trial tolvaptan treatment over an additional 2-years. In terms of eGFR the treatment difference was maintained, suggesting a disease modifying effect on the rate of the decline in renal function.

The protocol also asks for discontinuations due to adverse events. In both the TEMPO 3:4 and REPRISE trials more patients dropped off treatment due to adverse events compared to the placebo group. In TEMPO 3:4, 148 out of 961 patients (15.4% of total safety population) in the tolvaptan arm discontinued due to adverse events, versus 24 out of 483 in the placebo arm (5.0% of the total safety population). Of all patients in the REPRISE trial, 9.5% in the tolvaptan arm and 2.2% in the placebo arm discontinued the study due to adverse events. In TEMPO 4:4, 5.4% of patients in the early-treatment arm and 15.0% of patients in the delayed-treatment arm discontinued due to adverse event.

One study (TEMPO 3:4) is available to provide data on discontinuation rates due to AEs, stratified by disease stage. In CKD1, more patients discontinued treatment due to adverse events in the tolvaptan group compared with placebo, 17.0% vs. 5.8% respectively; in CKD 2 patients, 14.6% vs. 4.9% respectively; and in CKD 3 patients, 14.7% vs. 3.5% respectively.

The discontinuation rates could be put into perspective by looking, for example, by looking at another treatment's reported discontinuation rate when studied in a CKD population. Losartan, the angiotensin receptor antagonist used to treat hypertension, was studied in a diabetic population with CKD with a reported dropout rate due to adverse events of 17.2% over 3.4 years.

More serious adverse events were reported for tolvaptan patients than for placebo patients. Of note is the reports of liver enzyme elevations which in three cases in the trials has been in a combination that predicts drug induced liver injury (DILI), so called Hy's law cases. This is an important safety signal and in order to minimize the risk of DILI a risk mitigation plan has been agreed with EMA and implemented in all European markets where Jinarc is marketed.

In the TEMPO 3:4 trial renal pain and TKV placebo controlled endpoint data is available. This data demonstrates that patients have slower progression in TKV (absolute reduction of -2.71% per year; $p < 0.0001$) when treated with tolvaptan over three years compared to placebo and that renal pain was less frequently reported for tolvaptan patients compared to placebo (HR: 0.64, p -value 0.001). In TEMPO 4:4 TKV was measured to understand if the treatment difference observed at the end of TEMPO 3:4 was maintained for an additional two years comparing delayed and early treatment initiation. The results did not demonstrate that the difference was maintained. However as noted above in terms of renal function the study did report that the difference was maintained.

In terms of quality of life data there is no comparative data between tolvaptan and placebo available. However, a Nordic study have investigated the quality of life associated with different CKD stages in ADPKD patients. The reported quality of life was lower in later stages of disease suggesting that treatments that can preserve patients kidney function (i.e. keep patients in earlier stages of CKD) could lead to improved quality of life.

In conclusion we believe that there is clinical data to support the efficacy of tolvaptan in slowing the progression of ADPKD in terms of eGFR. In the long term the slower rate of kidney function decline may translate into longer time to ESRD, better quality of life and lower risk of premature mortality. Tolvaptan is associated with an adverse event profile, which lead to discontinuations in the phase III clinical trials of tolvaptan in between 9.4-15.4% of patients. These rates are similar to other medications used in the CKD population. Serious adverse events have been reported more frequently compared with placebo in the clinical trials of tolvaptan. Of note are the liver enzyme elevations which can be indicative of DILI. Thus a risk management plan has been adopted to minimize the risk of DILI. In all the proven clinical efficacy in eGFR, TKV and renal pain and the potential for long term improvements in patients life speaks to an important added clinical value of tolvaptan compared with placebo.

Contents

1	Executive Summary	2
2	Basic information.....	8
3	Abbreviations.....	9
4	Summary.....	10
5	Literature search.....	11
5.1	<i>Databases and search strategy</i>	11
5.2	Relevant studies (publications)	13
5.3	Main characteristics of included studies	15
6	Clinical questions	18
6.1	CKD stage 1-3 [Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?]	18
6.1.1	Presentation of relevant studies	18
6.1.2	Results per endpoint	18
6.1.3	Comparative analyses.....	24
6.2	CKD stage 1 [Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?].....	25
6.2.1	Presentation of relevant studies	25
6.2.2	Results per endpoint	25
6.2.3	Comparative analyses.....	27
6.3	CKD stage 2 [Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 2 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?].....	27
6.3.1	Presentation of relevant studies	27
6.3.2	Results per endpoint	27
6.3.3	Comparative analyses.....	29
6.4	CKD stage 3 [Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?].....	29
6.4.1	Presentation of relevant studies	29
6.4.2	Results per endpoint	29
6.4.3	Comparative analyses.....	31
7	Conclusion	32
8	References	33
9	Appendices	35
9.1	Literature search.....	35
9.2	Main characteristics of included studies	36

9.2.1	TEMPO 3:4	36
9.2.2	REPRISE	38
9.2.3	Tempo 2:4	40
9.2.4	Tempo 4:4	41
9.2.5	NCT01336972	44

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

2 Basic information

TABLE 1. CONTACT INFORMATION

Name	Annette Giversen
Title	Field Market Access Manager
Area of responsibility	Economic/Negotiation
Phone	+4520240192
E-mail	Annette.giversen@otsuka.dk
Name	Johan Lundberg
Title	Market Access Director
Area of responsibility	Economic/Negotiation
Phone	+46705147566
E-mail	Johan.lundberg@otsuka.se

TABLE 2. OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Jinarc
Generic name	Tolvaptan
Marketing authorization holder in Denmark	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
ATC code	C03XA01
Pharmacotherapeutic group	Vasopressinantagonists (other diuretics)
Active substance(s)	Tolvaptan
Pharmaceutical form(s)	Tablets
Mechanism of action	The active substance in Jinarc, tolvaptan, is a vasopressin-2-receptor antagonist: it blocks receptors (targets) in the kidneys to which the hormone vasopressin attaches. Vasopressin regulates the level of water and sodium in the body. In autosomal dominant polycystic kidney disease, it is thought that kidney cells do not respond normally to vasopressin, leading to the formation of fluid-filled cysts. By blocking vasopressin receptors in the kidneys, Jinarc can slow down cyst formation.
Dosage regimen	60-120 mg daily split over two doses
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Jinarc is indicated to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults with CKD stage 1 to 3 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease
Other approved therapeutic indications	Jinarc is only approved for the above indication, tolvaptan is also approved for hyponatremia under a different brand name
Will dispensing be restricted to hospitals?	Jinarc is in dispensing group BEGR
Combination therapy and/or co-medication	N/A

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Three different 28+28 tablet packs (56 tablets per pack) of 15 mg + 45 mg, 30mg + 60mg and 30mg + 90mg respectively.
Orphan drug designation	No

3 Abbreviations

AAE	Aquaretic adverse event
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease
AE	Adverse event
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
CKD	Chronic kidney disease
CI	Confidence interval
EPAR	European public assessment report
ESRD	End stage renal disease
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicine Agency
EQ-5D	EuroQol-5 dimension
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health related quality of life
GFR	Global filtration rate
MCS	Mental Component Summary
MR	Medicinrådet
PCS	Physical Component Summary
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	Relative risk
SD	Standard deviation
SF-12	Short Form-12 Health Survey
TKV	Total kidney volume
VAS	Visual analogue scale

4 Summary

Literature search

A literature search was carried out in line with the specifications in the protocol prepared by Medicinrådet (MR). After full-text review, 12 publications were deemed relevant for inclusion. These 12 publications cover a total of five studies; TEMPO 2:4, TEMPO 3:4, TEMPO 4:4, REPRISÉ and a short-term trial with a limited number of patients (NCT01336972).

TEMPO 3:4 and REPRISÉ compare patients treated with tolvaptan and patients receiving placebo and findings show the effect of tolvaptan in slowing down ADPKD disease progression relative to placebo. TEMPO 2:4 and the short-term trial (NCT01336972) do not compare tolvaptan to a comparator treatment and TEMPO 4:4 compares early treatment starters to late starters. Therefore, TEMPO 3:4 and REPRISÉ are the main studies of interest.

Clinical questions

The clinical questions specified in the protocol center around the effect of tolvaptan by CKD stage; CKD stage 1-3 and 1, 2, and 3 separately. Most efficacy data exist for patients in CKD stage 1-3 as all included trials study this patient group. Results from the TEMPO 3:4 trial are assessed for each CKD stage subgroup in a post-hoc analysis and published in Torres, V. E., et al. (2016) [1]. Moreover, results from the short-term trial (NCT01336972) are reported for separately for CKD stage 3.

Information on the following endpoints was requested by MR:

- **Mortality and ESRD**
There exists no study data on mortality or ESRD since patients in early stages of disease are difficult to study over the time frame required to demonstrate a difference in mortality or time to ESRD. Health economic modelling can inform the probable long-term outcomes given the data available today.
- **GFR**
Data on change in eGFR using the CKD-EPI method, cited as acceptable in the protocol, is available from a range of studies with tolvaptan. However data on GFR using the method (Cr-EDTA clearance) described in the protocol is lacking.
- **Quality of Life**
No quality of life measurement was included in the studies. However, there has been Nordic work exploring the EQ-5D differences between different states of ADPKD disease.
- **Adverse events (AE)**
As requested in the protocol, discontinuation due to AE, a list of serious AE and a narrative evaluation is provided.
- **TKV**
Data on change in TKV is available from a range of studies.
- **Renal pain**
Results regarding renal pain are presented.

Due to a limited number of studies and relevant differences between studies in terms of patient characteristics, endpoints and methods of analysis, it is not possible to provide a comparative analysis using pooled data or meta-analysis.

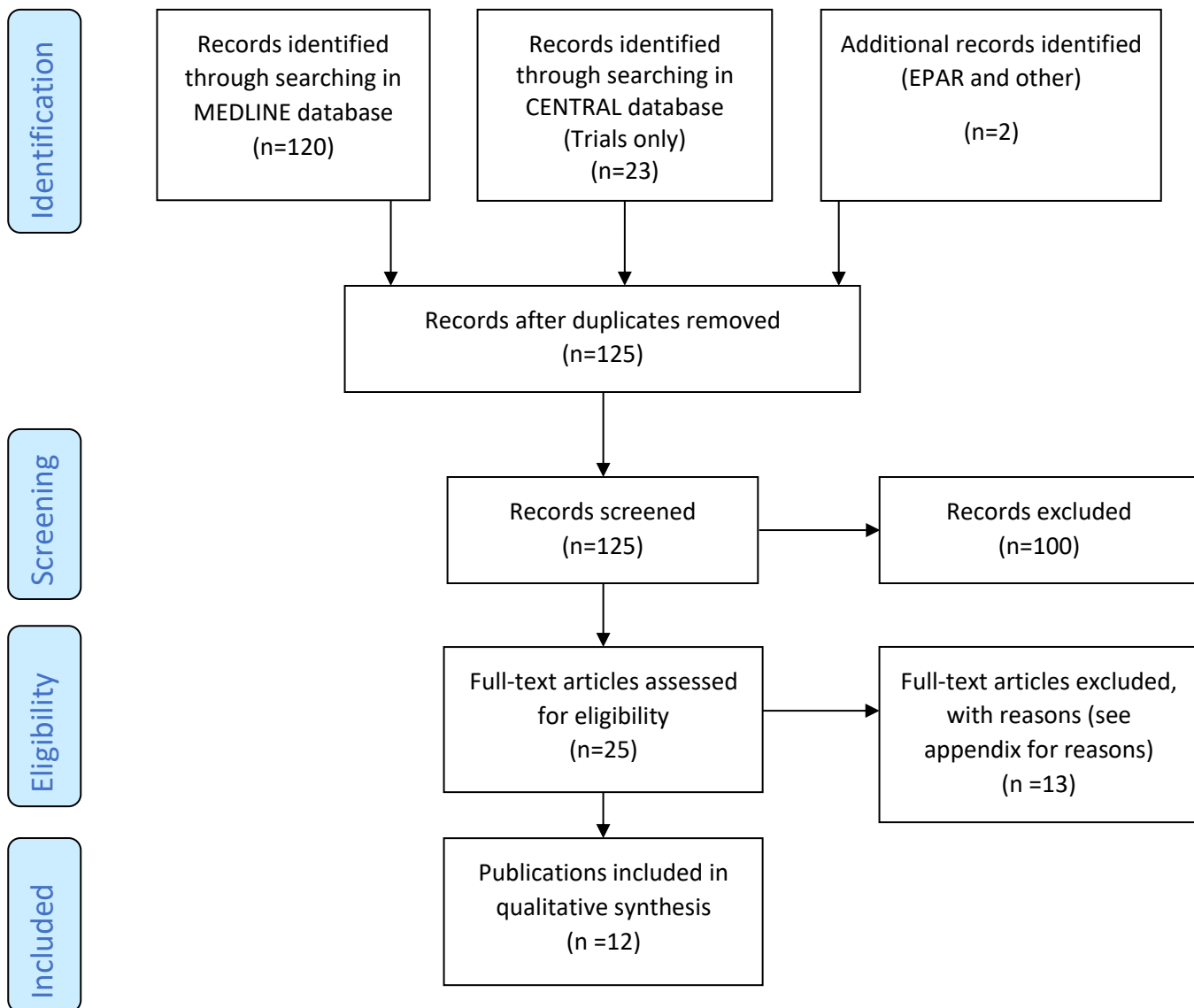
5 Literature search

5.1 *Databases and search strategy*

As specified in the protocol, the literature search was carried out in the MEDLINE and CENTRAL databases, accessed via PubMed and Cochrane Library, respectively. All results from the PubMed search were included while from Cochrane Library only results grouped under “Trials” were included. The search in PubMed and Cochrane Library was carried out on February 26, 2018 and gave 120 and 23 hits, respectively in each database. See Table A1 in the appendix for search strings and other details.

In addition to the hits identified in PubMed and Cochrane Library, two publications were added, namely the European public assessment report (EPAR) for tolvaptan and Eriksson et al. (2016) on health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease, resulting in 125 records in total after the removal of duplicates. Of 125 screened titles and abstracts, 100 were not relevant for the purpose and excluded which left 25 records for full-text review. 13 of these were excluded; reasons for exclusion are provided in Table A2 in the appendix. Figure 1 gives an overview over study selection.

FIGURE 1. PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES (PRISMA) FLOW CHART OF STUDY SELECTION



5.2 Relevant studies (publications)

Twelve relevant publications were identified from the literature search covering five clinical trials. Table 3 below lists each publication included in the assessment as well as the respective trial and its relevance for the different clinical questions.

TABLE 3. RELEVANT PUBLICATIONS INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (author, title, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question [§] <x>*
[2] Boertien, W.E., et al., Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease. <i>Kidney Int</i> , 2013.	Short-term Renal Hemodynamic Effects of Tolvaptan in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	NCT01336972	October 2010-November 2011	1, 4
[3] Boertien, W.E., et al., Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function. <i>Am J Kidney Dis</i> , 2015.	Short-term Renal Hemodynamic Effects of Tolvaptan in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	NCT01336972	October 2010-November 2011	1
[4] Casteleijn, N.F., et al., Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial. <i>Am J Kidney Dis</i> , 2017.	TEMPO 3:4	NCT00428948	January 2007- January 2012	1
[5] EMA Assessment report Jinarc (tolvaptan), 2015	N/A	N/A	N/A	1
[6] Erickson, K.F., G.M. Chertow, and J.D. Goldhaber-Fiebert, Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. <i>Ann Intern Med</i> , 2013.	Extrapolations based on TEMPO 3:4	N/A	N/A	1
[7] Eriksson, D., et al., Health-related quality of life across all stages	N/A	N/A	N/A	1

of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016.				
[8] Higashihara, E., et al., Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol, 2011.	TEMPO 2:4	NCT00413777	December 2005-June 2010	1
[9] Muto, S., et al., Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial. Drug Healthc Patient Saf, 2017.	TEMPO 3:4 Extension Japan trial	NCT01280721	November 2010-August 2014	1
[10] Torres, V.E., et al., Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med, 2012.	TEMPO 3:4	NCT00428948	January 2007- January 2012	1
[1] Torres, V.E., 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.	TEMPO 3:4 (subgroup analyses)	NCT00428948	January 2007- January 2012	2,3,4
[11] Torres, V.E., et al., Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant, 2017.	TEMPO 4:4	NCT01214421	May 2010-March 2016	1
[12] Torres, V.E., et al., Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med, 2017.	REPRISE	NCT02160145	May 2014-April 2017	1
§Clinical question 1: CKD 1-3, 2: CKD 1, 3: CKD 2, 3: CKD 3 *when multiple clinical questions are defined in the protocol				

5.3 Main characteristics of included studies

Studies that included relevant endpoints within relevant patient populations identified in the literature search are described in detail in this section. The following studies were deemed appropriate to include; TEMPO 3:4, REPRISE, TEMPO 2:4, TEMPO 4:4 and a short-term phase 2 a study (NCT01336972). Each study is shortly presented below and the main study characteristics are summarized in Table A3-A7 in the appendix.

TEMPO 3:4

In one of the main studies, TEMPO 3:4, involving 1,445 adults with ADPKD, tolvaptan was compared with placebo and the main measure of effectiveness was the change in kidney size after 3 years of treatment (annual rate of change in TKV).

Tolvaptan demonstrated a clear significant relative reduction of 49.2% on TKV growth per year over three years when compared with placebo (absolute reduction of -2.71% per year; $p < 0.0001$). In parallel with the effects on TKV growth, tolvaptan was associated with a continuous and significant relative reduction of 31.6% in the annual slope of renal function decline, compared with placebo (absolute reduction of 1.20mg/mL-1 serum creatinine, $p < 0.001$). When the slope of renal function decline was calculated with a new method of estimating GFR, the CKD-EPI method (which became available 2009, after the design of the trial but prior to completion), the results showed a relative reduction in the annual slope of renal function decline of 26% compared to placebo (absolute reduction 0.98 ml/min/1.73m², $p < 0.001$).

Further, tolvaptan was associated with a statistically significant lower proportion of patients reporting renal pain compared with placebo (HR: 0.64, p-value 0.001).

In the study, tolvaptan showed an acceptable tolerability profile, with 15.4% of patients assigned to the tolvaptan arm (versus 5.0% in the placebo arm) discontinuing due to adverse events over the 3-year pivotal trial. Adherence to treatment among patients was 88% in the tolvaptan arm (with an average daily dose of 95 mg) and 93% in the placebo arm (with an average sham dose of 110 mg placebo per day). The rate of adverse events was similar between the tolvaptan (97.9%) and placebo (97.1%) treatment arms.

REPRISE

The objective of the REPRISE study was to compare the efficacy and safety of Tolvaptan (45 to 120 mg/day, Split-dose) in ADPKD subjects with late CKD stage 2 to early CKD stage 4. The study randomized a total of 1,370 patients, and treatment duration and follow-up was 12 months.

The primary endpoint of the trial was the change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from pre-treatment baseline levels to post-treatment assessment. In patients treated with tolvaptan the reduction in eGFR was significantly less than in patients treated with placebo ($p < 0.0001$). The difference observed in this study represents a 35% reduction in the loss of kidney function compared to placebo in these patients over the course of one year. The key secondary endpoint was a comparison of the efficacy of tolvaptan treatment versus placebo in reducing the decline of annualized eGFR slope across all measured time points in the study. These data also showed significant benefit from tolvaptan vs. placebo ($p < 0.0001$).

In terms of safety the REPRISE study confirmed the tolerability profile observed in TEMPO 3:4. Serious adverse events were observed in 12.5% of patients with tolvaptan treatment and 8.8% in the placebo group.

TEMPO 4:4

Patients who had been on tolvaptan in TEMPO 3:4 continued on tolvaptan and formed an “early” tolvaptan group that was contrasted with patients who had been on placebo in the TEMPO 3:4 trial and were now offered tolvaptan to form the “delayed” tolvaptan group. The trial enrolled 871 patients (92% of the eligible TEMPO 3:4 completers) of which 557 had been on tolvaptan in the TEMPO 3:4 trial (early-treatment group, a total of five years of tolvaptan treatment) and 314 had been on placebo (delayed-treatment group, first three years placebo then two years of tolvaptan).

The primary endpoint of the trial was the change in TKV from TEMPO 3:4 baseline to TEMPO 4:4 Month 24 in early- versus delayed-treated subjects. The key secondary endpoints were eGFR from TEMPO 3:4 baseline to TEMPO 4:4 month 24 and TKV and eGFR slopes during the TEMPO 4:4 study in early and delayed treatment groups. Safety endpoints were collected for all treatment emergent adverse events and results of laboratory testing, vital signs and electrocardiograms.

The primary endpoint for TKV showed no statistical difference in change over the 5 years of treatment between early- and delayed-treated subjects at the pre-specified threshold of statistical significance (29.9% versus 31.6% in the early- and delayed-treatment groups respectively, $p=0.3580$). Both groups' TKV growth trajectory was slowed, relative to placebo in the first 3 years, suggesting both early- and delayed- tolvaptan treated subjects benefitted to a similar degree. The secondary endpoint showed that a nominally significant difference between early- and delayed-treatment groups was maintained at each time point, demonstrating that the effect of tolvaptan on slowing renal function decline in TEMPO 3:4 was maintained for an additional 2 years in TEMPO 4:4 (3.15 mL/min/1.73 m², $P < 0.001$).

TEMPO 2:4

The long-term safety of tolvaptan was studied in TEMPO 2:4 where 46 ADPKD patients were enrolled to different dosing schedules of tolvaptan. 22 patients were assigned to 45/15 mg split-dose daily regimen and 24 to 60/30 mg split-dose daily regimen. 18 patients in the 45/15 dosing group completed 3 years of treatment and 21 patients in the 60/30 dosing group. Of those who withdrew early, 4 withdrew due to adverse event, 1 met withdrawal criteria, 1 was lost to follow-up and 1 withdrew consent.

Results have been published by Higashihara et al. [8] where two subsets of patients were aggregated and analyzed; the North American patients ($n=46$) described above and 12 Japanese patients who completed 3 years of therapy (clinical trial NCT00841568). For these totally 51 patients (18+21+12) who completed 3 years of treatment, all experienced adverse events. Compared to matched controls (gender, hypertension, age, baseline TKV or eGFR), the ADPKD cyst growth progresses more slowly in patients treated with tolvaptan. TKV increased 5.8% per year for controls compared to 1.7% for patients treated with tolvaptan ($P<0.001$). Annualized eGFR decline was -2.1 for controls and -0.7 for tolvaptan patients ($P=0.01$).

TEMPO 3:4 Extension trial on Japanese subgroup

The extension trial [9] assessed long-term safety by adding up to three years to the TEMPO 3:4 study. All patients were treated with tolvaptan and included those previously part of the tolvaptan and the placebo group. In this way, adverse reactions could be compared between patients who recently started treatment and patients with considerable tolvaptan treatment exposure. Most adverse events occurred acutely within 3 months following initiation of tolvaptan use, and the severity of ADRs was generally mild. Adverse events observed in this extension trial were similar to those identified in TEMPO 3:4.

Trial NCT01336972

Boertien et al. [2, 3] present results from a short-term study including 27 ADPKD patients with CKD 1-5 treated with tolvaptan. For study groups A (CKD 1-2) and B (CKD 3), a minor, significant reversible decrease in GFR, measured with (125)I-iothalamate clearance, was identified; -7.8 ml/min and -4.3 ml/min respectively [2]. Results for all patients (groups A-C, CKD 1-5) suggest that treatment with tolvaptan led to a decrease in TKV, $-3.7\% \pm 3.0\%$ ($P < 0.001$) [3].

6 Clinical questions

6.1 CKD stage 1-3

[Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?]

6.1.1 Presentation of relevant studies

The primary treatment aims for ADPKD are to prevent or slow the progression of the disease, prolong renal function and delay the use of renal replacement therapies. The effect of tolvaptan in ADPKD has been studied in an extensive clinical program. In large Phase III studies, tolvaptan demonstrates a significant decrease in progression of the disease measured as the rate of decline in renal function (foremost measured by eGFR), and as the rate of increase in total kidney volume (TKV). Also, tolvaptan demonstrated that one of the most frequent and burdensome symptoms of ADPKD, pain, is less common when treated with tolvaptan compared to placebo. The clinical studies analysing the added benefits of treatment with tolvaptan in CKD 1-3 are described in section 5.2-5.3.

6.1.2 Results per endpoint

6.1.2.1 Mortality and ESRD

The MR have listed efficacy and safety endpoints of interest when assessing tolvaptan in ADPKD but unfortunately Otsuka has not got data to inform on all of these endpoints. In the following section the lack of clinical data will be described and also in our view the best proxies for clinical data (i.e. modelling studies, observational data etc.) will be outlined.

As the MR notes in the protocol for tolvaptan in ADPKD there is no clinical data on mortality (survival) or time to ESRD for tolvaptan treated patients vs. placebo.

The patient population that was deliberately chosen, patients in early stages of disease, are difficult to study over the time frame required to demonstrate a difference in mortality or time to ESRD. To change the course of the disease, treatment should ideally be initiated at the early stages and since tolvaptan is a disease modifying drug this is what was done in the studies.

However, when there is lack of definite data, disease progression modelling including modifying treatment effects can inform the probable long-term outcomes given the data available today. An independent modelling study has been conducted for health economic purposes in the US. The model, which was developed by a research group, without industry funding, at Stanford University, use data from the TEMPO 3:4 trial and extrapolate the results over a life-time horizon. The study suggested, that with treatment the average time to ESRD was delayed 6.5 years with a gain of 2.6 life years. [6]

Furthermore, the ERA-EDTA consensus statement of tolvaptan which is the basis for many European countries', including the Danish national guidelines on the use of tolvaptan, also attempts an extrapolation of the data. They conclude that provided that the effect in the TEMPO 3:4 trial was maintained, it would translate into every 4 years of treatment delaying the incidence of ESRD by approximately one additional year. [30]

Both the results consistently points to a long-term benefit of tolvaptan and provides a sound alternative to long-term trials when those are not feasible.

In conclusion, it can be argued that in lack of clinical data on time to ESRD and mortality modelling studies give us the best approximations of expected long-term outcomes. The modelled and extrapolated outcomes in terms of delay to ESRD and mortality are representing clinically important differences and shall in our view form an important part of the health technology assessment of tolvaptan in ADPKD.

6.1.2.2 (e)GFR

Glomerular filtration rate (GFR) measures the kidney function and determines the stage of a patient's kidney disease. Due to the difficulty in measuring GFR, in the tolvaptan trials, unless specifically state otherwise, kidney function was measured on the basis of eGFR using the CKD-EPI method. Table 4 presents a summary of the available results comparing the slope of eGFR decline between tolvaptan and placebo. The eGFR results indicate that tolvaptan use is associated with a significantly slower decline in eGFR compared to placebo. The REPRISE trial showed a 35% relative treatment effect over a 1-year period in patients with later-stage ADPKD whereas the relative treatment effect in the TEMPO 3:4 trial was 26.5%.

TABLE 4. SUMMARY OF (E)GFR RESULTS FROM CLINICAL TRIALS OF TOLVAPTAN

Ref	Trial	Study arm	N	Results* (SD)	Treatment effect* (95% CI)	Relative treatment effect (%)	P value	Study period	Method
[10]	TEMPO 3:4	Tolvaptan	961	-2.72 ml/min/y ear	0.98 (0.60 to 1.36) (ml/min/y ear)	26.5%	<0.001	3-years	The analysis of the slope of kidney-function decline was similar to the analysis of the slope of the total kidney volume (see Table 9). The results presented in table was calculated by using the CKD-EPI method to estimate GFR.
		Placebo	484	-3.70 ml/min/y ear					
[12]	REPRISE	Tolvaptan	683	-2.34 ml/min/y ear	1.27 (0.86 to 1.68) (ml/min/y ear)	35.2%	<0.001	1-year	Weighted analysis of covariance with trial group and randomization stratification factors as factor and baseline covariates. The results presented in table was calculated by using the CKD-EPI method to estimate GFR.
		Placebo	687	-3.61 ml/min/y ear					
[2]	NCT0133 6972	Tolvaptan ^a	27 ^b	-5.4			0.001		NA
[8]	TEMPO 2:4	Tolvaptan	51 ^c	-0.7 (2.2)	1.1 ^d (0.24 to 1.92)	66.7%	0.01	3-years	Linear mixed model on eGFR, using a similar slope analysis procedure as for TKV (see Table 9), except that eGFR was not log-transformed.
		Matched controls	102	-2.1 (3.1)					
[11]	TEMPO 4:4	Tolvaptan (early-treatment)	548	-3.26 ml/min/y ear	-0.11 (-0.75, 0.52)		0.73	2 years (+3 years in	Same method as for TKV (See Table 9) but the model used a

					ml/min/year			TEMPO 3:4)	heterogeneous Toeplitz variance covariance matrix.
		Tolvaptan (delayed-treatment)	304	-3.14 ml/min/year				2-years	

*Results and treatment effect presented in ml per minute per 1.73 m² a) % after 3 weeks b) CKD 1-5 c) Including 39 patients from TEMPO 2:4 and 12 patients from study 156-05-002 d) Least significant mean difference,

6.1.2.3 Quality of Life

When designing the TEMPO 3:4 and REPRISÉ trials for tolvaptan in ADPKD no quality of life measurement was included and therefore we cannot perform the requested analyses on quality of life (EQ-5D VAS or Index analyses). However, there has been Nordic work exploring the EQ-5D differences between different stages of ADPKD disease. The study referred to encompasses 243 patients of which more than 100 were from Denmark. The EQ-5D results demonstrated the largest difference in reported EQ-5D score between patients in CKD stage 1-3 and ESRD patients on dialysis (more than the 7-point VAS score and more than 0.08 index score difference which the MR cites as important). [7]

TABLE 5. QUALITY OF LIFE IN DIFFERENT STAGES OF ADPKD DISEASE PROGRESSION

HRQoL estimates, mean ± SD	CKD 1-3 (n=64)	CKD 4-5 (n=55)	Dialysis (n=61)	Transplant (n=63)	P-value
EQ-5D index (UK)	0.86 ± 0.16	0.79 ± 0.23	0.68 ± 0.30	0.82 ± 0.21	0.0036
EQ-5D index (Denmark)	0.87 ± 0.14	0.82 ± 0.18	0.73 ± 0.22	0.85 ± 0.16	0.0025
EQ-5D index (Sweden)	0.91 ± 0.08	0.88 ± 0.11	0.81 ± 0.13	0.89 ± 0.10	<0.0001
EQ-VAS score	81.71 ± 16.63	70.43 ± 22.70	60.14 ± 20.84	76.74 ± 16.88	<0.0001
SF-12 PCS	51.18 ± 7.50	42.98 ± 10.34	34.91 ± 11.12	44.98 ± 11.06	<0.0001
SF-12 MCS	50.46 ± 9.59	52.66 ± 8.37	47.00 ± 9.04	52.73 ± 8.95	0.0007

P-values calculated with Kruskal–Wallis test; utility values (EQ-5D) were estimated using national value sets for the UK, Denmark and Sweden, respectively; SF-12 component summary scores were norm-based, computed to have a mean of 50 and standard deviation of 10 in the general 1998 US population. HRQoL, health-related quality of life; SD, standard deviation; CKD, chronic kidney disease; VAS, visual analogue scale; EQ-5D, EuroQol-5 dimension; SF-12, Short Form-12 Health Survey; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary.

Although we unfortunately do not have any quality of life data on treatment with tolvaptan vs. placebo, building on the long-term projected outcomes of tolvaptan that indicates that patients can stay longer in earlier CKD stages, it can be hypothesized that a quality of life benefit might be attributable to tolvaptan in the long run.

6.1.2.4 Adverse events

6.1.2.4.1 Discontinuation due to adverse events

Patients were more likely to discontinue treatment due to adverse events in the tolvaptan group compared to the placebo group. In TEMPO 3:4, 148 out of 961 (15.4% of total safety population) in the tolvaptan arm discontinued due to adverse events. The corresponding number in the placebo arm was 24 out of 483 (5.0% of the total safety population). Of all patients in the REPRISÉ trial, 9.5% in the tolvaptan arm and 2.2% in the placebo arm discontinued the study due to adverse event. In TEMPO 4:4, 5.4% of patients in the early-treatment arm and 15.0% of patients in the delayed-treatment arm discontinued due to adverse event. (Table 6). In the NCT01336972 trial, two patients withdrew because of adverse events [2, 3]. These numbers can be put in perspective by looking at discontinuation rates due to adverse events from a

therapy used in the CKD population to treat hypertension, angiotensin-receptor antagonist losartan. Losartan was studied in a diabetic population with CKD in which the dropout rate due to adverse events was 17.2% over 3.4 years. However, the rate of discontinuation for placebo patients was higher than in the losartan arm in that trial [29].

TABLE 6. PATIENTS WHO DISCONTINUED TRIALS DUE TO ADVERSE EVENTS

	Tolvaptan (N=961)	Placebo (N=483)	Tolvaptan (N=681)	Placebo (N=685)	Early- treatment (N=557)	Delayed- treatment (N=314)
Subjects discontinued due to AEs, n (%)	148 (15.4)	24 (5.0)	65 (9.5)	15 (2.2)	(5.4)	(15.0)
Trial (source)	TEMPO 3:4 ([10])		REPRISE ([12])		TEMPO 4:4 ([11])	

TABLE 7. CALCULATED RELATIVE RISKS TOLVAPTAN VS. PLACEBO OF PATIENTS DISCONTINUING DUE TO ADVERSE EVENTS IN CLINICAL TRIALS OF TOLVAPTAN

	Relative risk (RR)	95% CI	P-value
TEMPO 3:4 [10]	3.10	2.04 to 4.70	<0.0001
REPRISE [12]	4.36	2.51 to 7.56	<0.0001

6.1.2.4.2 Serious adverse events reported in the TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 and REPRISE trials

This section will provide information on the proportion of patients reporting serious adverse events in the three key trials of tolvaptan. A summary of the most common adverse events and number of patients with serious adverse events in the TEMPO 3:4, REPRISE and the TEMPO 4:4 trials are described in Table 8 below. Proportion of patients experiencing any adverse event was not reported in the TEMPO 3:4 publication but serious adverse events occurring in at least 0.5% of patients in the TEMPO 3:4 trial are described in the table below. In the REPRISE trial, 12.5% of patients in the tolvaptan arm and 8.8% of patients in the placebo arm experienced a serious adverse event. In the TEMPO 4:4 trial, 16% in the early-treatment arm and 17.5% in the delayed-treatment arm experienced a serious adverse event.

TABLE 8. SUMMARY OF SERIOUS ADVERSE EVENTS FROM CLINICAL TRIALS OF TOLVAPTAN

Trial (source)	TEMPO 3:4 ([10])		REPRISE ([12])		TEMPO 4:4 ([11])	
Variable	Tolvaptan (N=961)	Placebo (N=483)	Tolvaptan (N=681)	Placebo (N=685)	Early- treatment (N=557)	Delayed- treatment (N=314)
Any	Not reported		82 (12.5)	60 (8.8)	16.0%	17.5%
Specified liver-related			31 (4.6)	4 (0.6)	Not reported	
ALT elevation	9 (0.9)	2 (0.4)	Not reported		14 (2.5) ^a	12 (3.8) ^a
AST elevation	9 (0.9)	2 (0.4)				
Chest pain	8 (0.8)	2 (0.4)				
Headache	5 (0.5)	0 (0)				
Pyelonephritis	5 (0.5)	5 (1.0)				
Renal-cyst infection	6 (0.6)	4 (0.8)				
Renal-cyst hemorrhage	3 (0.3)	4 (0.8)				
Renal pain	1 (0.1)	4 (0.8)				
Appendicitis	1 (0.1)	4 (0.8)				

Nephrolithiasis	2 (0.2)	3 (0.6)		
Urinary tract infection	1 (0.1)	3 (0.6)		
Hypertension	1 (0.1)	3 (0.6)		

Data presented as n(%). ^a ALT or AST. Abbreviations : ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase

EMA Assessment report

European medicine agency's (EMA) assessment report [5] is mainly based on TEMPO 3:4 the results of which are covered in this submission. The conclusion of EMA's assessment of tolvaptan can be summarized as follows.

Adverse events directly associated with the aquaretic effects of tolvaptan (e.g., thirst, polyuria, nocturia, pollakiuria and dry mouth) were observed in a higher proportion of tolvaptan subjects than placebo subjects and occurred more often in the first 3 months following initiation of therapy than during maintenance treatment. Adverse events that led to discontinuation of study drug were reported in approximately 15% of subjects on tolvaptan compared with approximately 4% of subjects on placebo. The most frequently reported events resulting in treatment discontinuation were polyuria, nocturia, pollakiuria, thirst, abnormal hepatic function and fatigue.

Overall, adverse events associated with ADPKD (including renal pain, haematuria, anaemia, urinary tract infection and nephrolithiasis) were reported at a relatively uniform rate throughout the trial. There were numerical reductions in favour of tolvaptan for haematuria, urinary tract infection and anaemia.

Renal pain was reported in a smaller proportion of subjects treated with tolvaptan (27.7%) compared with subjects treated with placebo (36.9%) and fewer such events in tolvaptan subjects were reported as severe or serious.

The incidence of elevated transaminase levels for tolvaptan subjects ($> 3 \times \text{ULN}$) was approximately 3 to 4-fold higher than for placebo subjects. The overall incidence of serious hepatic adverse events was higher for tolvaptan subjects than for placebo subjects. Serious adverse events reported in tolvaptan subjects at $\geq 0.5\%$ higher incidence than in placebo subjects included increased ALT, increased AST, and headache.

Overall conclusion

Apart from the safety signal of liver toxicity identified and discussed earlier, the serious adverse events reported more frequently in the tolvaptan exposed groups compared to placebo exposed groups do not seem to follow any specific pattern.

6.1.2.4.3 Qualitative assessment of adverse events reported in the relevant ADPKD studies of tolvaptan with focus on severity and manageability.

In the following section the adverse events most commonly reported for tolvaptan in the relevant ADPKD clinical trials will be discussed with focus on severity and manageability.

Hepatotoxicity

In clinical trials tolvaptan patients to a greater extent than patients with placebo experienced liver enzyme elevations indicative of potential liver damage (5-6% for Tolvaptan vs. 1% for Placebo, respectively). Additionally, Hy's law cases (3 patients) have been reported [15]. These reports of liver enzyme elevations are an important part of the safety profile of tolvaptan and must be taken note of. Therefore, a risk mitigation plan RMP was constructed to follow liver enzyme elevations in order to as much as possible limit

the risk for severe hepatotoxicity. In the clinical trials all events reported of increased liver enzymes were reversible upon discontinuation of tolvaptan. [15]

Aquaresis

Aquaresis and thirst are expected effects of tolvaptan treatment due to the mode of action. Most patients report aquaretic adverse events (AAE) but the majority of the patients can manage these effects and tolerate it well and continue treatment [10-12, 16]. In a post hoc analysis of the tolerability of tolvaptan based on the TEMPO 3:4 trial, 750/961 tolvaptan-treated subjects (78%) reported at least one AAE [16]. Of these, only 72/750 (10%) discontinued due to an AAE and the absolute majority, 573/750 (76%) continued. 105 (14%) discontinued for another reason (non-aquaretic-discontinued group). The patients who did discontinue were younger, more commonly male (57 %), and had better baseline renal function as well as higher fasting baseline. They also dropped out early as compared to other drop outs due to other types of side effects. To confirm any conclusions about AAEs in TEMPO 3:4, we further examined prior placebo subjects who crossed over to open-label tolvaptan in TEMPO 4:4 and found a similar pattern.

Regarding patient reported outcomes, after 3 years of therapy, 75% of tolvaptan subjects indicated they could tolerate their current dose for the rest of their lives, compared to 85% of placebo subjects [10]. These findings were corroborated by results in the open-label extension trial TEMPO 4:4 [11].

To limit early withdrawals, the REPRISE trial used a randomized withdrawal design in which all patients were exposed to tolvaptan during a five-week titration and run in period. This was done to enrich the trial for patients who could take tolvaptan without an unacceptable level of adverse effects. This approach was successfully applied as only 68 patients (4.6%) dropped out in the tolvaptan trial period. During the 12 months study the figure was even lower, only 14 out of 681 patients (2.1%) discontinued due to aquaretic effects.

To summarize: AAEs were common but manageable and well-tolerated in ADPKD subjects on tolvaptan. ADPKD patients in earlier stages of disease progression may be more sensitive to aquaretic symptoms, which may help guide clinicians to tolvaptan dosing and titration decisions in the future.

6.1.2.5 TKV

Total kidney volume (TKV) is an imaging biomarker for tracking and predicting the natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) [14]. Patients with tolvaptan had a slower growth in TKV compared with patients on placebo. In the TEMPO 3:4 trial the annual growth rate was 2.8% in the tolvaptan group compared with 5.5% in the placebo group (<0.001). In TEMPO 2:4 the differences between tolvaptan and matched controls were 1.7% vs. 5.8% (p<0.01).

TABLE 9. SUMMARY OF TKV RESULTS IN CLINICAL TRIALS OF TOLVAPTAN

Ref	Trial	Study arm	N	Results* (SD/95% CI)	P value	Method
[10]	TEMPO 3:4	Tolvaptan	961	2.8% (2.5 to 3.1)	<0.001	Fitting the log10-transformed data on total kidney volume to a linear mixed-effects Laird–Ware model
		Placebo	484	5.5% (5.1 to 6.0)		
[3]	NCT01336972	Tolvaptan	27	-3.7% (3.0)	<0.001	Correlation test was performed to assess associations between baseline GFR and

						(changes in) various variables. Differences between baseline and final treatment variables were tested with a paired t test or, in case of nonparametric distributed variables, Wilcoxon signed rank test.
[8]	TEMPO 2:4	Tolvaptan	51 ^a	1.7% (3.5)	<0.01	Comparison of tolvaptan treated with their TKV control matches was performed using a linear mixed model on the log-transformed TKV slope analysis procedure with group and group time interaction as fixed effect, baseline as fixed covariate, intercept and time as both fixed and random effect, and unknown variance-covariance structure for the random effects. Time is a continuous variable. Sandwich estimate of the variance-covariance matrix was used to test the group time interaction.
		Matched controls	102	5.8% (4.3)		
[11]	TEMPO 4:4	Tolvaptan (early-treatment)	509	6.16%; (29.9% increase in TKV from TEMPO 3:4 baseline to TEMPO 4:4 month 24)	0.046	Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM) with factors of treatment group (the early-treatment group and the delayed-treatment group), TEMPO 4:4 visit, treatment group visit interaction, region, TEMPO 3:4 baseline hypertension, estimated creatinine clearance and renal volume status, covariate baseline (TEMPO 3:4) and baseline visit interaction with unknown variance covariance structure for the repeated visits was applied. Comparison between early- and delayed-treatment groups at Month 24 in TEMPO 4:4 was based on least squares (LS) means at Month 24 of the MMRM to test the superiority of early tolvaptan treatment. The primary analysis was based on the efficacy sample, with alpha level 0.05.
		Tolvaptan (delayed-treatment)	268	4.96%; (31.6% increase in TKV from TEMPO 3:4 baseline to TEMPO 4:4 month 24)		

* Results presented as % change in TKV growth. a) Including 39 patients from TEMPO 2:4 and 12 patients from study 156-05-002

6.1.2.6 Renal pain

A higher proportion of patients in the placebo group reported renal pain during the trial compared to patients with tolvaptan (HR: 0.64, p-value 0.001).

TABLE 10. RESULTS OF RENAL PAIN IN CLINICAL TRIALS OF TOLVAPTAN

Ref	Trial	Study arm	N	Results	HR	95% CI	P value	Method
[4]	TEMPO 3:4	Tolvaptan	961	10.1%	0.64	0.48-0.86	0.001	Cox proportional hazards regression analyses
		Placebo	484	16.7%				

6.1.3 Comparative analyses

Due to large heterogeneities between the studies no comparative analyses could be conducted. Patient populations differ between studies as do the studied outcomes. Below a summary of the differences between the two main studies, the pivotal phase III trials TEMPO 3:4 and REPRISÉ.

- The two studies consisted of different study populations:
 - The REPRISE population consisted of patients with established CKD (eGFR 41 ml/min) and TEMPO 3:4 consisted of patients with early stage ADPKD (eGFR 81 ml/min), i.e. patients in REPRISE included patients at later disease stages (CKD 2-CKD 4).
 - Inclusion criteria regarding kidney volume differ between the studies
- The endpoints differed in the studies; TEMPO 3:4 mainly examined change in TKV in early stage ADPKD and REPRISE studied the change in eGFR in established CKD.

In conclusion, these studies were too different to pool data or conduct a meta-analysis. Thus, analyses are presented separately for each study (see above).

6.2 CKD stage 1

[Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?]

6.2.1 Presentation of relevant studies

The added benefits of treatment with tolvaptan in CKD 1 patients alone have been described in one publication [1]. In Torres et al. 2016 [1] results for 289 patients in CKD stage 1 are presented in which data was sourced from the TEMPO 3:4 trial. Endpoints for which no information is given in Torres et al. 2016 [1], is not be listed below. For information on all endpoints, please refer to clinical question 1 (CKD stage 1-3).

6.2.2 Results per endpoint

The results per endpoint will be summarized below.

6.2.2.1 eGFR

Patients with tolvaptan in CKD stage 1 had a lower rate of decline in eGFR (non-significant) compared with patients on placebo (-2.15 vs. -2.55 ml/minute/1.73 m²; p=0.23). This finding was not surprising as the progression of the disease is not markedly noticed on renal function at this stage.

TABLE 11. eGFR OUTCOMES IN CKD STAGE 1

Outcome	Ref	Study arm	N	Results * (95% CI)	Treatment effect* (95% CI)	P value	Relative treatment effect	Study Period	Method
eGFR, rate decline per year	[1]	Tolvaptan	227	-2.15 (-2.56 to -1.75)	0.4 (-0.25 to 1.05) ml/min/year	0.23	15.5%	3-years	Analysis of the rate of eGFR change from postdose baseline to last on-drug trial visit was similar to the analysis of the slope of the total kidney volume (see Table) except the eGFR value, instead of log10 scale of the eGFR value, was used, and baseline was a covariate in the model. MMRM analysis was also applied to this efficacy variable as an exploratory analysis using off-treatment eGFR values.
		Placebo	162	-2.55 (-3.20 to -1.90) ml/min/year					

*Results and treatment effect presented in ml per minute per 1.73 m²

6.2.2.2 Adverse events

Among CKD 1 patients, 17% of patients in the tolvaptan arm and 5.8% of patients in the placebo arm discontinued the study due to adverse events (Table 12). No serious adverse events were specified in the publication. Therefore, Table 12 lists all reported adverse events. More patients discontinued treatment due to adverse events in the tolvaptan group compared with placebo (17.0% vs. 5.8%). As can be seen in Table thirst and polyuria were more frequently reported in the tolvaptan group whereas hematuria and urinary tract infection were more reported in the placebo group.

TABLE 12. ADVERSE EVENTS IN CKD STAGE 1

Variable	Tolvaptan (n=330)	Placebo (n=172)
Thirst	53.6	20.9
Polyuria	44.8	18.6
Nocturia	28.5	12.2
Pollakiuria	16.1	6.4
Kidney pain	27.9	37.2
Hematuria	7.2	14.5
Urinary tract infection	9.4	14.0
Discontinuations related to AEs or laboratory abnormalities (% of patients)		
All AEs	17.0	5.8
Liver-related AEs or laboratory abnormalities	1.5	2.9

*Results presented as % of patients

6.2.2.3 TKV

Patients with tolvaptan had a slower growth in TKV compared with patients on placebo in CKD stage 1. The annual growth rate was 3.1% in the tolvaptan group compared with 5.1% in the placebo group (<0.001). In the early stages of the disease TKV is a more sensitive measure of disease progression and this is why TKV was chosen as the primary end-point in TEMPO 3:4

TABLE 13. TKV OUTCOMES IN CKD STAGE 1

Outcome	Ref	Study arm	N	Results* (SD)	P value	Relative treatment effect	Method
TKV, % per year	[1]	Tolvaptan	267	3.1 (5.2)	<0.001	40.4%	Comparison of individual slopes for TKV between the groups by fitting the log10-transformed data on TKV to a linear mixed-effects Laird–Ware model. Antilog (with a base of 10) of the treatment effect and 95% confidence intervals (95% CIs) derived from the model (in a log10 scale) provide a ratio of geometric means of the slope of TKV (i.e., 100% plus annual percentage change). A mixed-model repeated-measures analysis (MMRM), supported by
		Placebo	158	5.1 (4.6)			

									extensive sensitivity analysis on missing data, was also applied to the repeated measures of change from baseline in log10-transformed data on total kidney volume as a sensitivity analysis.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

* Results presented as % change in TKV growth.

6.2.3 Comparative analyses

Since results for this patient group are available from only one study, no comparative analysis was carried out.

6.3 CKD stage 2

[Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 2 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?]

6.3.1 Presentation of relevant studies

The added benefits of treatment with tolvaptan in CKD 2 patients alone, have been described in one study using subgroup analyses [1], in which results for 689 patients in CKD stage 2 are presented. Data was sourced from the TEMPO 3:4 trial. Endpoints for which no information is given in Torres et al. 2016 [1], will not be listed below. For information on all endpoints, please refer to clinical question 1 (CKD stage 1-3).

In addition the REPRISE trial reports rate of eGFR decline in CKD 2 patients which is also listed below [2].

6.3.2 Results per endpoint

The results per endpoint will be summarized below.

6.3.2.1 eGFR

In the TEMPO 3:4 trial Patients with tolvaptan in CKD stage 2 had a lower rate of decline in eGFR compared with patients on placebo (-2.76 vs. -3.90 ml/minute/1.73 m²; p<0.001). In the REPRISE trial the treatment effect, the difference in mean change of eGFR at 1 year adjusted with the duration of trail for each patient, was 1.84 ml/minute/1.73 m²; p<0.14 but didn't reach statistical significance in the small CKD 2 patient subgroup.

TABLE 14. eGFR OUTCOMES IN CKD STAGE 2

Outcome	Ref	Study arm	N	Results* (95% CI) ^a	Treatment effect* (95% CI) ^a	P value	Relative treatment effect	Study Period	Method
eGFR, rate decline per year	[12]	Tolvaptan	31	-2.81	1.84 ml/min/year	0.14	39.6%	1-year	Weighted analysis of covariance with trial group and randomization stratification factors as factor and baseline covariates. The results presented in table was calculated by using the CKD-EPI method to estimate GFR.
		Placebo	38	-4.65					
eGFR, rate	[1]	Tolvaptan	411	-2.76 (-3.07)	1.13 (0.61 to	<0.001	29.1%	3-years	Analysis of the rate of eGFR change from postdose baseline

decline per year				to -2.45)	1.66) ml/min/year				to last on-drug trial visit was similar to the analysis of the slope of the total kidney volume (see Table) except the eGFR value, instead of log10 scale of the eGFR value, was used, and baseline was a covariate in the model. MMRM analysis was also applied to this efficacy variable as an exploratory analysis using off-treatment eGFR values.
	Placebo	216	-3.90 (-4.42 to -3.37) ml/min/year						

*Results and treatment effect presented in ml per minute per 1.73 m² a) 95% CI not numerically reported in REPRISE trial please see reference for graphical presentation of CIs

6.3.2.2 Adverse events

Among CKD 2 patients, 14.6% of patients in the tolvaptan arm and 4.9% of patients in the placebo arm discontinued the study due to adverse events (Table). No adverse events, specifically marked as serious were specified in the publication. Therefore, Table lists all reported adverse events. As can be seen in Table 16 thirst and polyuria were more frequently reported in the tolvaptan group whereas hematuria and urinary tract infection were more common in the placebo group.

TABLE 15. ADVERSE EVENTS IN CKD STAGE 2

Variable	Tolvaptan (n=465)	Placebo (n=224)
Thirst	57.2	19.2
Polyuria	35.5	16.5
Nocturia	29.5	12.9
Pollakiuria	27.5	5.4
Kidney pain	27.7	32.1
Hematuria	8.0	12.4
Urinary tract infection	12.3	14.2
Discontinuations related to AEs or laboratory abnormalities (% of patients)		
All AEs	14.6	4.9
Liver-related AEs or laboratory abnormalities	1.5	0.9

6.3.2.3 TKV

Patients with tolvaptan had a slower growth in TKV compared with patients on placebo in CKD stage 2. The annual growth rate was 2.1% in the tolvaptan group compared with 5.3% in the placebo group (<0.001).

TABLE 16. TKV OUTCOMES IN CKD STAGE 2

Outcome	Ref	Study arm	N	Results* (SD)	P value	Relative treatment effect	Method
TKV, % per year	[1]	Tolvaptan	402	2.1 (±5.0)	<0.001	60.4%	Comparison of individual slopes for TKV between the groups by fitting the log10-transformed data on TKV to a linear mixed-effects Laird–Ware model. Antilog (with a base of 10) of the treatment effect and 95% confidence intervals (95% CIs)
		Placebo	214	5.3 (±5.0)			

							derived from the model (in a log10 scale) provide a ratio of geometric means of the slope of TKV (i.e., 100% plus annual percentage change). A mixed-model repeated-measures analysis (MMRM), supported by extensive sensitivity analysis on missing data, was also applied to the repeated measures of change from baseline in log10-transformed data on total kidney volume as a sensitivity analysis.
--	--	--	--	--	--	--	--

* Results presented as % change in TKV growth

6.3.3 Comparative analyses

Results for this patient group were available from two studies . However, the studies differ too widely in terms of follow-up, patient characteristics and methods of analysis as to render a comparative analysis possible.

6.4 CKD stage 3

[Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?]

6.4.1 Presentation of relevant studies

The added benefits of treatment with tolvaptan in CKD 3 patients alone, have been described in two studies using subgroup analyses. In Boertien et al. 2013 [2], results for 9 patients are presented and in Torres et al. 2016 [1], results for 248 patients are presented. Data in the two publications were sourced from the NCT01336972 trial and the TEMPO 3:4 trial respectively. Endpoints for which no information is given will not be listed below. For information on all endpoints, please refer to clinical question 1 (CKD stage 1-3).

In addition the REPRISE trial reports rate of eGFR decline in CKD stage 3a and 3b separately [12].

6.4.2 Results per endpoint

The results per endpoint will be summarized below.

6.4.2.1 eGFR

Patients with tolvaptan in CKD stage 3 had a lower rate of decline in GFR compared with patients on placebo (-3.70 vs. -5.36 ml/minute/1.73 m²; p<0.001). The results from Boertien et al. 2013 [2] observed a decline of 7.0 ml/minute/1.73 m², however this study did not include a placebo group and was carried out to look at short term effects on renal function.

TABLE 17. EGFR OUTCOMES IN CKD STAGE 3

Outcome	Ref	Study arm	N	Results* (95% CI)	Treatment effect* (95% CI)	P value	Relative treatment effect	Study period	Method
---------	-----	-----------	---	-------------------	----------------------------	---------	---------------------------	--------------	--------

(3a)eGFR, rate decline per year	[12]	Tolvaptan	206	-2.13	2.36 ml/min/year	<0.001	52.6%	1-year	Weighted analysis of covariance with trial group and randomization stratification factors as factor and baseline covariates. The results presented in table was calculated by using the CKD-EPI method to estimate GFR.	
		Placebo	196	-4.49						
(3b)eGFR, rate decline per year		Tolvaptan	294	-3.20	0.78 ml/min/year	0.008	19.5%			
		Placebo	304	-3.99						
GFR rate decline after 3 weeks	[2]	Tolvaptan	9	-7.0 (-14.5 to -1.6)		<0.05		3-weeks		GFR measured as 125I-iothalamate clearance
GFR rate decline per year	[1]	Tolvaptan	151	-3.70 (-4.04 to -3.36)	1.66 (0.83 to 2.45)	<0.001	31.0%	3-years		
		Placebo	84	-5.36 (-6.19 to -4.53)						

*Results and treatment effect presented in ml per minute per 1.73 m²

6.4.2.2 Adverse events

Among CKD 3 patients, 14.7% of patients in the tolvaptan arm and 3.5% of patients in the placebo arm discontinued the study due to adverse events (Table). No adverse events, specifically marked as serious were specified in the publication. Therefore, Table lists all adverse events reported in Torres et al. 2016 [1]. As can be seen in Table thirst and polyuria were more frequently reported in the tolvaptan group whereas hematuria and urinary tract infection were more common in the placebo group. Boertien et al. 2013 [2] did not present subgroup-specific adverse events in their publication.

TABLE 18. ADVERSE EVENTS IN CKD STAGE 3

Variable	Tolvaptan (n=163)	Placebo (n=85)
----------	-------------------	----------------

Thirst	53.4	23.5
Polyuria	33.7	16.5
Nocturia	30.1	15.3
Pollakiuria	25.2	2.4
Kidney pain	30.7	44.7
Hematuria	10.4	17.6
Urinary tract infection	4.3	12.9
Discontinuations related to AEs or laboratory abnormalities (% of patients)		
All AEs	14.7	3.5
Liver-related AEs or laboratory abnormalities	1.8	1.2

6.4.2.3 TKV

Patients with tolvaptan had a slower growth in TKV compared with patients on placebo in CKD stage 3. The annual growth rate was 4.2% in the tolvaptan group compared with 7.2% in the placebo group (<0.001). Boertien et al. 2013 [2] did not present results regarding TKV in their publication.

TABLE 19. TKV OUTCOMES IN CKD STAGE 3

Outcome	Ref	Study arm	N	Results* (SD)	P value	Relative treatment effect	Method
TKV, % per year	[1]	Tolvaptan	147	4.2 (7.5)	<0.001	39.8	Comparison of individual slopes for TKV between the groups by fitting the log10-transformed data on TKV to a linear mixed-effects Laird–Ware model. Antilog (with a base of 10) of the treatment effect and 95% confidence intervals (95% CIs) derived from the model (in a log10 scale) provide a ratio of geometric means of the slope of TKV (i.e., 100% plus annual percentage change). A mixed-model repeated-measures analysis (MMRM), supported by extensive sensitivity analysis on missing data, was also applied to the repeated measures of change from baseline in log10-transformed data on total kidney volume as a sensitivity analysis.
		Placebo	84	7.2 (7.0)			

* Results presented as % change in TKV growth.

6.4.3 Comparative analyses

Results for this patient group are available from three studies. However, the studies differ too widely in terms of follow-up, patient characteristics and methods of analysis as to render a comparative analysis possible.

7 Conclusion

The three key trials, TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 and REPRISE, with results outlined above support a disease modifying effect of tolvaptan treatment. Treatment with tolvaptan results in a consistent and significant reduction in the rate of TKV growth and a slower decline in eGFR compared with placebo, with an acceptable and manageable tolerability profile.

Together with the accumulating effect over 3 years in TEMPO 3:4 and the sustained effect for 2 additional years in TEMPO 4:4, REPRISE shows that tolvaptan slows eGFR decline over a broad range of disease states. In modelling studies the potential for delay in time to ESRD and life years saved have been described by extrapolation of clinical data which suggests the clinically important long-term benefits of tolvaptan.

8 References

1. Torres, V.E., 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): p. 803-11.
2. Boertien, W.E., et al., *Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease*. Kidney Int, 2013. **84**(6): p. 1278-86.
3. Boertien, W.E., et al., *Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function*. Am J Kidney Dis, 2015. **65**(6): p. 833-41.
4. Casteleijn, N.F., et al., *Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial*. Am J Kidney Dis, 2017. **69**(2): p. 210-219.
5. EMA, *Assessment report Jinarc*. 2015(EMA/154879/2015).
6. Erickson, K.F., G.M. Chertow, and J.D. Goldhaber-Fiebert, *Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Ann Intern Med, 2013. **159**(6): p. 382-9.
7. Eriksson, D., et al., *Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016. **32**(12): p. 2106-2111.
8. Higashihara, E., et al., *Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(10): p. 2499-507.
9. Muto, S., et al., *Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial*. Drug Healthc Patient Saf, 2017. **9**: p. 93-104.
10. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(25): p. 2407-18.
11. Torres, V.E., et al., *Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial*. Nephrol Dial Transplant, 2017.
12. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1930-1942.
13. Gansevoort, R., et al. *Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3: 4 Trial*. Nephrology dialysis transplantation, 2016. **31**, 1887-1894 DOI: 10.1093/ndt/gfv422.
14. Alam, A., et al. *Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy*. Am J Kidney Dis. 2015 Oct;**66**(4):564-76.
15. Watkins, P.B., et al., *Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: analysis of clinical trials database*. Drug safety, 2015. **38**(11): p. 1103-1113.
16. Devuyt, O., et al. *Tolerability of Aquaretic-Related Symptoms Following Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From TEMPO 3:4*. Kidney Int Rep (2017) **2**, 1132–1140.
17. Al Therwani, S., et al., *Effect of tolvaptan on renal handling of water and sodium, GFR and central hemodynamics in autosomal dominant polycystic kidney disease during inhibition of the nitric oxide system: a randomized, placebo-controlled, double blind, crossover study*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 268.
18. Casteleijn, N., et al. *Vasopressin V2 receptor antagonism induced polyuria in ADPKD patients does not result in an increase in ureter width*. Nephrology dialysis transplantation., 2015. **30**, iii83 DOI: 10.1093/ndt/gfv167.12.
19. Casteleijn, N.F., et al., *Polyuria due to vasopressin V2 receptor antagonism is not associated with increased ureter diameter in ADPKD patients*. Clin Exp Nephrol, 2017. **21**(3): p. 375-382.
20. Castello, L.M., et al., *Efficacy and safety of two different tolvaptan doses in the treatment of hyponatremia in the Emergency Department*. Intern Emerg Med, 2017. **12**(7): p. 993-1001.

21. Cornec-Le Gall, E., et al., *Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial.* Nephrol Dial Transplant, 2017.
22. Devuyst, O., et al., *Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results from the TEMPO 3:4 Trial.* J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(5): p. 1592-1602.
23. Grantham, J.J., et al., *Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease.* Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(6): p. 969-975.
24. Irazabal, M.V., et al., *Prognostic Enrichment Design in Clinical Trials for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The TEMPO 3:4 Clinical Trial.* Kidney Int Rep, 2016. **1**(4): p. 213-220.
25. Makita, M., et al. *Body composition measurements using bioimpedance analysis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with tolvaptan.* Nephrology dialysis transplantation., 2015. **30**, iii86 DOI: 10.1093/ndt/gfv167.22.
26. Muto, S., et al., *The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial.* Clin Exp Nephrol, 2015. **19**(5): p. 867-77.
27. O'Reilly, K., et al. *Exploring the impact of tolvaptan on the long term rate of renal function decline using the ADPKD outcomes model.* Nephrology dialysis transplantation., 2015. **30**, iii83 DOI: 10.1093/ndt/gfv167.11.
28. Slizgi, J.R., et al., *Inhibition of Human Hepatic Bile Acid Transporters by Tolvaptan and Metabolites: Contributing Factors to Drug-Induced Liver Injury?* Toxicol Sci, 2016. **149**(1): p. 237-50.
29. Brenner BM., et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* N Engl J Med. 2001 **20**;345(12):861-9.
30. Gansevoort, R. et al. *Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice.* Nephrol Dial Transplant 2016 **31**: 337–348

9 Appendices

9.1 Literature search

TABLE A1. SEARCH STRATEGY

Database	MEDLINE	CENTRAL
Platform used	PubMed	Cochrane Library
Applied search strings	<ul style="list-style-type: none"> (tolvaptan OR jinarc) AND autosomal dominant polycystic kidney disease (tolvaptan OR jinarc) AND (autosomal dominant polycystic kidney disease OR "polycystic kidney, autosomal dominant"[MeSH Terms]) 	(tolvaptan OR jinarc) AND autosomal dominant polycystic kidney disease Filter: "Trials"
Time-period covered	2005-2018 (no limitation used)	2012-2017 (no limitation used)
Date of search	2018-02-26	2018-02-26
Number of references	120	23

TABLE A2. REASONS FOR EXCLUSION AFTER FULL-TEXT REVIEW

Reference	Reason for exclusion
Al Therwani, S., et al. (2017) [17]	Follow-up less than one day
Casteleijn, N., et al. (2015) [18]	Non relevant subgroup of TEMPO 3:4
Casteleijn, N. F., et al. (2017) [19]	No relevant endpoint assessed
Castello, L. M., et al. (2017) [20]	No relevant endpoint assessed
Cornec-Le Gall, E., et al. (2017) [21]	Non relevant subgroup of TEMPO 3:4
Devuyst, O., et al. (2017) [22]	No relevant endpoint assessed
Gansevoort, R., et al. (2016) [13]	No relevant endpoint assessed
Grantham, J. J., et al. (2017) [23]	No relevant endpoint assessed
Irazabal, M. V., et al. (2016) [24]	Non relevant subgroup of TEMPO 3:4
Makita, M., et al. (2015) [25]	No full text available
Muto, S., et al. (2015) [26]	Non relevant subgroup of TEMPO 3:4
O'Reilly, K., et al. (2015) [27]	No full text available
Slizgi, J. R., et al. (2016) [28]	No relevant endpoint assessed

9.2 Main characteristics of included studies

9.2.1 TEMPO 3:4

TABLE A3. MAIN STUDY CHARACTERISTICS – TEMPO 3:4

Trial name	<i>Tolvaptan Phase 3 Efficacy and Safety Study in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) (TEMPO3:4)</i>
NCT number	<i>NCT00428948</i>
Objective	<i>This study's purpose is to evaluate the long-term safety and efficacy of tolvaptan versus placebo in patients with ADPKD</i>
Publications included in qualitative synthesis	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Torres, V. E., et al. (2012). "Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease." N Engl J Med 367(25): 2407-2418.</i> • <i>Torres, V. E., et al. (2016). "Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial." Clin J Am Soc Nephrol 11(5): 803-811.</i> • <i>Casteleijn, N. F., et al. (2017). "Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial." Am J Kidney Dis 69(2): 210-219.</i> • <i>Muto, S., et al. (2017). "Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial." Drug Healthc Patient Saf 9: 93-104.</i>
Study type and design	<p><i>Completed</i></p> <p><i>Randomized double-blind, placebo-controlled phase 3 study. 1445 patients were randomly assigned in a 2:1 ratio with stratification according to hypertension status, creatinine clearance, total kidney volume, geographic area. Participants, care providers, investigators, and outcomes assessors were masked.</i></p>
Follow-up time	<i>36 months</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Legal adult age and able to give Informed Consent.</i> • <i>Adult subjects with a diagnosis of ADPKD. A diagnosis of ADPKD (age 18 or 20-50) required several cysts in each kidney (3 if by sonography, 5 if by CT or MRI) in those with a family history of ADPKD and 10 cysts (by any radiologic method) in each kidney and exclusion of other cystic kidney diseases if there was no family history.</i> • <i>Willingness to comply with reproductive precautions, if female.</i> • <i>Estimated creatinine clearance ≥ 60 mL/min. Estimated from serum creatinine during screening using Cockcroft-Gault with correction for gender and race, where possible.</i> • <i>Rapidly progressive kidney growth (total volume ≥ 750 cc) by magnetic resonance imaging (MRI) at randomization.</i> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prior exposure to tolvaptan or other experimental PKD therapies.</i> • <i>Currently taking medication for purpose of affecting PKD cysts.</i> • <i>Women who are breast feeding and females of childbearing potential who are not using acceptable contraceptive methods.</i> • <i>In the opinion of the study investigator or sponsor may present a safety risk or confound study objectives.</i> • <i>Patients who are unlikely to adequately comply with study procedures.</i> • <i>Patients having contraindications to MRI.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> Patients taking medications or having any illnesses likely to affect ADPKD outcomes.
Intervention	<p>Experimental: Tolvaptan Participants received the highest tolerated split-dose regimen (upon awakening and 9 hours later) of tolvaptan 45/15 mg, 60/30 mg, or 90/30 mg orally for 36 months. n=961</p> <p>Comparator: Placebo Participants received placebo (upon awakening and 9 hours later) orally for 36 months. n=484</p>
Baseline characteristics	<p>General Age: 39 years \pm7 Gender distribution: females 48%, males 52% Average weight: 79 \pm18</p> <p>Stratification factor, % (tolvaptan/placebo) Hypertension: 80/79 Estimated creatinine clearance <80 ml/min: 25/27 Total kidney vole <1000 ml: 21/21</p> <p>Medical history, % (tolvaptan/placebo) Hematuria: 35/34 Kidney pain: 52/49 Nephrolithiasis: 20/23 Urinary tract infection: 30/34 Anemia: 11/10 Proteinuria: 24/24</p> <p>Characteristics (tolvaptan/placebo) Total kidney volume – ml: 1705 \pm921 / 1668 \pm873 Estimated creatinine clearance — ml/min: 104.08 \pm32.76 / 103.80 \pm35.60 Estimated GFR — ml/min/1.73 m²: 81.35 \pm21.02 / 82.14 \pm22.73 Systolic Blood pressure – mm Hg: 128.6 \pm 13.5 / 128.3 \pm13.5 Diastolic Blood pressure – mm Hg: 82.5 \pm 9.9 / 82.5 \pm9.3</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measure:</p> <ul style="list-style-type: none"> Percentage Change Per Year in Total Kidney Volume From Baseline to Month 36 <p>Secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> Number of ADPKD Clinical Progression Events Per 100 Follow-up Years From Baseline to Month 36 Change in Renal Function Per Year From Week 3 to Month 36 Change in Mean Arterial Blood Pressure Per Year in Non-hypertensive Participants From Baseline to Month 36 Area Under the Concentration-time Curve of Change in Renal Pain From Baseline to Month 36 Number of Hypertensive Events Per 100 Follow-up Years in Non-hypertensive Participants From Baseline to Month 36 Percentage of Participants With a Clinically Sustained Decrease of Blood Pressure Leading to a Sustained Reduction in Antihypertensive Therapy From Baseline to Month 36
Method of analysis	<p>Intention-to-treat analysis</p> <p>For the analysis of the primary endpoint, analyses performed were fitting total kidney volume between the groups to a linear mixed-effects Laird-Ware model in order to compare individual slopes for kidney volume.</p>

	<i>As for secondary end points, the Andersen-Gill approach for the extended Cox model for analysis of time to multiple events was performed.</i>
Subgroup analyses	<i>Prespecified subgroup analyses were conducted using same methods as above based on sex, age, hypertension, estimated creatinine clearance and total kidney volume.</i>

9.2.2 REPRISÉ

TABLE A4. MAIN STUDY CHARACTERISTICS - REPRISÉ

Trial name	<i>Efficacy and Safety of Tolvaptan in Subjects With Chronic Kidney Disease Between Late Stage 2 to Early Stage 4 Due to Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (REPRISÉ)</i>
NCT number	<i>NCT02160145</i>
Objective	<i>The purpose of study is to determine whether tolvaptan is effective and safe for the treatment of late-stage chronic kidney disease due to autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)</i>
Publications included in qualitative synthesis	<i>Torres, V. E., et al. (2017). "Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease." N Engl J Med 377(20): 1930-1942.</i>
Study type and design	<i>Completed</i> <i>Randomized withdrawal, multicenter, placebo-controlled double-blinded phase 3 trial.</i> <i>After an 8-week prerandomization period that included sequential placebo and tolvaptan run-in phases, during which each patient's ability to take tolvaptan without dose-limiting side effects was assessed, 1370 patients with ADPKD who were either 18 to 55 years of age with an estimated GFR of 25 to 65 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area or 56 to 65 years of age with an estimated GFR of 25 to 44 ml per minute per 1.73 m² were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive tolvaptan or placebo for 12 months. Participants, care providers, investigators, and outcomes assessors were masked.</i>
Follow-up time	<i>Primary endpoint: 13.5 months, Secondary end points: 15.5 months</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Male and female subjects with eGFR between 25-65 mL/min/1.73m² (if aged 18 to 55) or eGFR between 25-44 mL/min/1.73m² (if aged 56 to <66)</i> • <i>Tolvaptan naïve</i> • <i>Diagnosis of ADPKD by modified pei-Ravine criteria 1.3 cysts per kidney by sonography or 5 cysts by CT or MRI with family history of ADPKD or 2.10 cysts per kidney by any radiologic method and exclusion of other cystic kidney diseases if without family history</i> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Women of childbearing potential who do not agree to practice 2 different methods of birth control or remain abstinent during the trial and for 30 days after the last dose of IMP</i> • <i>Women who are breast-feeding and/or who have a positive pregnancy test prior to receiving IMP</i> • <i>Need for chronic diuretic use</i> • <i>Hepatic impairment or liver function abnormalities other than that expected for ADPKD with typical cystic liver disease</i> • <i>Advanced diabetes, evidence of additional significant renal disease, renal cancer, single kidney, recent renal surgery or acute kidney injury</i> • <i>Contraindications to required trial assessments</i>

	<ul style="list-style-type: none"> Medical history or medical findings inconsistent with safety or compliance with trial assessments
Intervention	<p>Experimental: Tolvaptan Tolvaptan tablets (15 or 30 mg) will be self-administered orally as split-dose regimens, once upon awakening and another approximately 8 to 9 hours later. n=683</p> <p>Comparator: Placebo Matching placebo tablets will be self-administered orally as split-dose regimens, once upon awakening and another approximately 8 to 9 hours later n=687</p>
Baseline characteristics	<p>Demographic and clinical characteristics at baseline and safety profile during the single-blind tolvaptan period</p> <p>Tolvaptan group / Placebo group Age, year: 47.3 ±8.2 / 47.2 ±8.2 Male sex: 50.8% / 48.5% Weight, kg: 84.6 ±19.9 / 81.6 ±19.3 BMI: 28.0 ±5.8 / 27.7 ±5.6 Family history of polycystic kidney disease: 75.7% / 77.0% Systolic Blood pressure — mm Hg: 129.3 ±13.8 / 129.9 ±14.5 Diastolic Blood pressure — mm Hg: 82.1 ±9.6 / 82.6 ±9.7 Estimated GFR — ml/min/1.73 m²: 40.7 ±10.9 / 41.4 ±11.2</p> <p>Chronic kidney disease, % Stage 2: 4.7 / 5.7 Stage 3a: 30.6 / 29.5 Stage 3b: 44.4 / 46.1 Stage 4: 20.4 / 18.7 Hypertension: 92.8% / 93.2% Current use of RAAS inhibitor: 87.1% / 84.6% History of kidney pain: 50.1% / 50.7%</p> <p>Dose at end of single-blind tolvaptan period, % 60 mg in morning and 30 mg in afternoon: 17.3 / 18.0 90 mg in morning and 30 mg in afternoon: 82.7 / 82.0</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measure:</p> <ul style="list-style-type: none"> Treatment difference in the change of eGFR from pre-treatment baseline to post-treatment follow-up, normalized (divided) by each subject's treatment duration <p>Secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> Treatment difference in annualized slope of eGFR calculated for individual subjects using an appropriate baseline and available, post-randomization, on-treatment assessments Plasma tolvaptan and metabolites, including DM-4103 plasma concentrations Uosm and urine specific gravity.
Method of analysis	<p>Intention-to-treat analysis</p> <p>Primary end point: analyzed by means of a weighted analysis of covariance with trial group and randomization stratification factors as factor and baseline covariates.</p> <p>Key secondary end point: assessed in the modified intention-to-treat population and was analyzed with the use of a linear mixed-effect model with effects of time (as a continuous variable), trial</p>

	<i>group, interaction of time and trial group, acute hemodynamic effect, stratification factors at randomization, and baseline covariate (of the primary end point) to fit the estimated GFR data.</i>
Subgroup analyses	<i>Prespecified subgroup analyses were conducted using same methods as above based on sex, age, race, baseline estimated GFR, chronic kidney disease stage and geographic region.</i>

9.2.3 Tempo 2:4

TABLE A5. MAIN STUDY CHARACTERISTICS - TEMPO 2:4

Trial name	<i>Tolvaptan Open-label Pilot Efficacy, Tolerability, and Safety Study in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) (TEMPO 2:4)</i>
NCT number	<i>NCT00413777</i>
Objective	<i>This study's purpose is to evaluate the long-term safety of open-label tolvaptan regimens to determine the maximally-tolerated dose and acquire pilot efficacy data in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).</i>
Publications included in qualitative synthesis	<i>Higashihara, E., et al. (2011). "Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience." Clin J Am Soc Nephrol 6(10): 2499-2507.</i>
Study type and design	<i>Completed</i> <i>A Phase 2, Multi-center, Open-label Study. 46 patients were enrolled and randomly assigned to different dosing schedules of tolvaptan (22/24).</i>
Follow-up time	<i>Up to 4 years</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 years or older • Prior participation in designated tolvaptan ADPKD studies (156-04-248, 156-04-249). • Able to give Informed Consent. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Women who are breast feeding and females of childbearing potential who are not using acceptable contraceptive methods. • In the opinion of the study investigator or sponsor may present a safety risk. • Patients who are unlikely to adequately comply with study procedures. • Patients who at Day 1 have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min or who anticipate renal-replacement therapy within one year of study entry. • Patients having contraindications to magnetic resonance imaging (MRI) or gadolinium contrast will be eligible but will not be able to participate in MRI. • Patients taking a diuretic within 1 week of enrollment or likely to need diuretic therapy prior to Month 2.
Intervention	<p>Tolvaptan 45/15 <i>Participants received tolvaptan 45 mg orally in the morning and 15 mg orally 8 hours later for up to 4 years (fixed period: 36 months, extension period: 12 months)</i> <i>n= 22</i></p> <p>Tolvaptan 60/30 <i>Participants received tolvaptan 60 mg orally in the morning and 30 mg orally 8 hours later for up to 4 years (fixed period: 36 months, extension period: 12 months)</i> <i>n=24</i></p>

Baseline characteristics	<p><i>Baseline measures, total:</i> Age: 41.7 years (SD 8.3) Females: 74% Males: 26%</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Safety Assessments Based on Vital Signs, Electrocardiogram (ECG's), Clinical Laboratory Tests, Physical Examinations Are Reported as Adverse Events (AEs) Upon Study Physician Discretion</i> <p>Secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mean Change From Baseline in Trough Urine Osmolality at Steady State Prior to</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>First Daily Dose</i> ○ <i>Second Daily Dose</i> ○ <i>Bedtime</i> ○ <i>First Daily Dose- Extension</i> ○ <i>Second Daily Dose- Extension</i> ○ <i>Bedtime- Extension</i> • <i>Percent Change From Baseline in Renal Volume</i> • <i>Change From Pre-dose Baseline in Renal Function Estimated by Glomerular Filtration Rate (eGFR)</i> • <i>Percent Change From Baseline in Renal Volume-Extension</i> • <i>Change From Pre-dose Baseline in Renal Function Estimated by GFR- Extension</i> • <i>Mean Change From Baseline in</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Systolic Blood Pressure (sBP) for Hypertension Assessment</i> ○ <i>Diastolic Blood Pressure (dBP) for Hypertension Assessment</i> ○ <i>Mean Arterial Pressure (MAP) for Hypertension Assessment</i> ○ <i>sBP for Hypertension Assessment- Extension</i> ○ <i>dBP for Hypertension Assessment- Extension</i> ○ <i>MAP for Hypertension Assessment- Extension</i> ○ <i>Patient-assessed Renal Pain Scale</i> ○ <i>Patient-assessed Renal Pain Scale- Extension</i> ○ <i>Abdominal Girth Measurement</i> ○ <i>Abdominal Girth Measurement- Extension</i>
Method of analysis	<p><i>Intention-to-treat analysis</i></p> <p>Primary endpoint: <i>Safety dataset was defined as all participants who consumed at least 1 dose of study medication. Safety variables analyzed included physical examinations, laboratory tests, vital signs, ECG's and AEs.</i></p> <p><i>No statistical analysis provided for Safety Assessments Based on Vital Signs, Electrocardiogram (ECG's), Clinical Laboratory Tests, Physical Examinations Are Reported as Adverse Events (AEs) Upon Study Physician Discretion.</i></p> <p>Secondary endpoints: <i>The intent-to-treat (ITT) dataset was defined as a dataset that included data from all participants who enrolled to the study with observations at Baseline and Post Baseline. Observed cases (OC) dataset were used.</i></p> <p><i>No statistical analysis provided for Mean Change From Baseline.</i></p>

9.2.4 Tempo 4:4

TABLE A6. MAIN STUDY CHARACTERISTICS – TEMPO 4:4

Trial name	<i>Open-Label Tolvaptan Study in Subjects With ADPKD (TEMPO 4/4)</i>
NCT number	<i>NCT01214421</i>
Objective	<i>To demonstrate whether tolvaptan modifies ADPKD progression as measured by changes from baseline (from trial 156-04-251) in total kidney volume (TKV) and renal function.</i>
Publications included in qualitative synthesis	<i>Torres, V. E., et al. (2017). "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.</i>
Study type and design	<i>Completed</i> <i>Multi-center, Open-label, Non-randomized, Phase 3, Extension study. TEMPO 4:4 was designed to provide an additional 2 years of data on the long-term safety and efficacy of tolvaptan in subjects completing TEMPO 3:4. 1083 participants were enrolled.</i>
Follow-up time	<i>24 months</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Subjects who have successfully completed a Phase 1, 2, or 3 tolvaptan ADPKD or renal impairment trial, with a confirmed diagnosis of ADPKD</i> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Subjects unable to provide written informed consent</i> <i>Subjects (men or women) who will not adhere to the reproductive precautions as outlined in the Informed Consent Form</i> <i>Subjects (women only) with a positive urine pregnancy test</i> <i>Subjects who are pregnant or breast-feeding</i> <i>Subjects unable to take oral medications</i> <i>Subjects who have allergic reactions to tolvaptan or chemically related structures such as benzazepines (benzazepil, conivaptan, fenoldopam mesylate or mirtazapine)</i> <i>Subjects who have disorders in thirst recognition or an inability to access fluids</i> <i>Subjects with critical electrolyte imbalances, as determined by the investigator</i> <i>Subjects with or at risk of significant hypovolemia, as determined by investigator</i> <i>Subjects with anemia, as determined by investigator</i> <i>Subjects with a history of substance abuse (within the last 3 years)</i> <i>Subjects taking other experimental (ie, non-marketed) therapies or current participation in another clinical drug or device trial; current participation in the off-drug follow-up period of another ADPKD trial with tolvaptan is permitted</i> <p>Efficacy Analysis Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Subjects unable to complete MRI assessments (eg, subjects with ferro-magnetic prostheses, aneurysm clips, severe claustrophobia)</i> <i>Subjects who have taken a vasopressin antagonist (outside of previous participation in a tolvaptan trial)</i> <i>Subjects unable to comply with anti-hypertensive or other important medical therapy</i> <i>Subjects with advanced diabetes</i> <i>Subjects taking medications or having an illness that could confound endpoint assessments (including taking approved therapies for the purpose of affecting PKD cysts)</i>
Intervention	<p><i>Experimental: TEMPO 3:4 Prior Tolvaptan called "early-treatment group"</i></p> <p><i>Intervention: Drug: Tolvaptan (n=557)</i></p> <p><i>Experimental: TEMPO 3:4 Prior Placebo called "delayed-treatment group"</i></p>

	<p><i>Intervention: Drug: Tolvaptan (n=314)</i></p> <p><i>Experimental: Other Prior Study</i> <i>Intervention: Drug: Tolvaptan</i></p>
Baseline characteristics	<p><i>Baseline characteristics for the 871 subjects previously enrolled in TEMPO 3:4 (the early-treatment group and the delayed-treatment group) Source Torres et al. 2017</i></p> <p>Early-treatment group (n=557) / Delayed-treatment group (n=314) Age, mean years (SD): 42.4 (6.9) / 42.5 (7.2) Weight, kg (SD): 82.6 (18.4) / 81.0 (17.3) TKV, mL median (IQR): 1706 (1199) / 1835 (1162) TKV, % change from TEMPO 3:4 BL: 15.8 (17.0) / 23.8 (16.9) eGFR, mL/min/1.73 m², mean (SD): 72.3 (24.5) / 70.4 (25.0) eGFR, change from TEMPO 3:4 BL, mean (SD): -8.1 (-10.3) / -10.6 (-13.71) Blood pressure, mmHG (SD) - Diastolic 80.8 (8.6) / 81.1 (8.8) - Systolic 126.6 (12.4) / 127.0 (12.1)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percent Change in Total Kidney Volume (TKV) <p>Secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change in Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) • Slope of Total Kidney Value (TKV) • Slope of eGFR (CKD-EPI)
Method of analysis	<p><i>Analysis were made for all participants who took any trial medication and had a postbaseline renal function test.</i></p> <p>Primary efficacy endpoint: Tested by Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM) with factors of treatment group (the early-treatment group and the delayed-treatment group), TEMPO 4:4 visit, treatment group visit interaction, region, TEMPO 3:4 baseline hypertension, estimated creatinine clearance and renal volume status, covariate baseline (TEMPO 3:4) and baseline visit interaction with unknown variance covariance structure for the repeated visits was applied. Comparison between early- and delayed-treatment groups at Month 24 in TEMPO 4:4 was based on least squares (LS) means at Month 24 of the MMRM to test the superiority of early tolvaptan treatment. The primary analysis was based on the efficacy sample, with alpha level 0.05.</p> <p>Key secondary endpoints: Tested in hierarchical order using an alpha level of 0.05. Analysis of the first key secondary endpoint was identical to the analysis of the primary endpoint, except the model used a heterogeneous Toeplitz variance covariance matrix. Other key secondary objectives were tested by a model of random coefficient regression, with fixed effects of intercept, time, treatment group (early versus delayed), treatment group time interaction and random effects of intercept and time with unknown variance covariance structure, to the data collected in TEMPO 4:4, from baseline to Month 24. In the model, time was a continuous variable, which was equal to the time spent from baseline to collection of the data.</p>
Subgroup analyses	<p><i>Subgroup analysis based on sex, severity of disease, CKD stage.</i></p>

9.2.5 NCT01336972

TABLE A7. MAIN STUDY CHARACTERISTICS – NCT01336972

Trial name	<i>Short-term Renal Hemodynamic Effects of Tolvaptan in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)</i>
NCT number	NCT01336972
Objective	<i>The purpose of the trial was to determine the short-term effects of tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) at various levels of renal function.</i>
Publications included in qualitative synthesis	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Boertien, W. E., et al. (2013). "Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease." <i>Kidney Int</i> 84(6): 1278-1286.</i> • <i>Boertien, W. E., et al. (2015). "Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function." <i>Am J Kidney Dis</i> 65(6): 833-841.</i>
Study type and design	<p><i>Completed</i></p> <p><i>Phase 2a, Non-Randomized, Open label, Single-center Study. 29 participants were enrolled into three groups based on eGFR.</i></p>
Follow-up time	<i>6 weeks</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aged 18 to 70 years</i> • <i>Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) by Ravine criteria.</i> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Renal replacement therapy.</i> • <i>Use of therapies for the purpose of affecting polycystic kidney disease (PKD) cysts.</i> • <i>Evidence of significant renal disease, eg, active glomerular nephritides, renal cancer, single kidney.</i> • <i>Significant risk-factors for renal impairment, eg, chronic use of diuretics, advanced diabetes, use of nephrotoxic drugs.</i> • <i>History of significant coagulation defects or hemorrhagic diathesis.</i>
Intervention	<p><i>Participants received tolvaptan for the first 3 weeks of the 6 week study. Participants were up-titrated on a weekly basis from tolvaptan 45/15 mg to 60/30 mg to 90/30 mg oral split-dose (AM and PM [8 hours later]) to the maximally tolerated dose. Three experimental groups were studied:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Group A - eGFR > 60 ml/min/1.73m² (n=9)</i> • <i>Group B - eGFR 30 to 60 ml/min/1.73m² (n=9)</i> • <i>Group C - eGFR < 30 ml/min/1.73m² (n=9)</i>
Baseline characteristics	<p>Group A / Group B / Group C</p> <p><i>eGFR (ml/min per 1.73m²): 83 (75–95) / 47 (39–60) / 18 (16–25)</i></p> <p><i>Age (years): 37 (35–45) / 47 (38–57) / 52 (48–58)</i></p> <p><i>Male gender, N (%): 4 (44) / 3 (33) / 7 (78)</i></p> <p><i>Weight (kg): 75 (65–95) / 74 (67–96) / 98 (80–103)</i></p> <p><i>BSA (m²): 1.9 (1.8–2.2) / 2.0 (1.8–2.2) / 2.3 (2.0–2.3)</i></p> <p><i>Heart rate (beats/min): 70 (58–78) / 59 (54–71) / 68 (57–75)</i></p> <p><i>Antihypertensive drug use, N (%): 7 (78) / 8 (89) / 9 (100)</i></p> <p><i>Serum creatinine (mmol/l): 76 (69–80) / 135 (89–143) / 280 (242–319)</i></p> <p><i>GFR (ml/min per 1.73m²): 106 (92–110) / 61 (41–73) / 22 (17–30)</i></p> <p><i>ERPF (ml/min per 1.73m²): 305 (260–341) / 207 (151–234) / 73 (64–96)</i></p>

	FF (GFR/ERPF): 0.34 (0.32–0.36) / 0.29 (0.28–0.31) / 0.30 (0.28–0.32)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean Change From Baseline in Measured Glomerular Filtration Rate (mGFR) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment • Mean Change From Baseline in Effective Renal Plasma Flow (ERPF) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment • Mean Change From Baseline in Filtration Fraction (GFR/ERFP) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment <p>Secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean Change From Baseline in Free Water Clearance After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment • Time to Peak Plasma Concentration (Cmax) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment. • Time to Peak Plasma Concentration (Tmax) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment • Area Under the Concentration-time Curve From 0 to 5 Hours (AUC0-5) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment • Percentage Change From Baseline in Total Kidney Volume (TKV) After 3 Weeks of Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment • Mean Change From Baseline in 24 Hour Urine Volume After 3 Weeks Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment. • Mean Change From Baseline in 2 Hour Urine Volume After 3 Weeks Tolvaptan Treatment and at 3 Weeks Post Treatment.
Method of analysis	<p>Analysis were made for all participants who took any trial medication and had a postbaseline renal function test.</p> <p>Primary endpoints: The GFR was estimated with creatinine-based equations: the MDRD, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), and cystatin C–based equations (that is, CKD-EPI with cystatin C and the CKD-EPI equation with cystatin C and creatinine combined).</p> <p>The correlation between measured GFR and GFR estimated with these equations was assessed at the end of each of the three study periods using orthogonal regression analysis (for regression coefficients) and Pearson’s correlation analysis (for R and P-values). The correlation between tolvaptan-induced changes in measured and estimated GFR was also assessed.</p> <p>Secondary endpoints: Differences between groups were similarly tested using Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U-tests.</p>

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tolvaptan til behandling af autosomal dominant polycystic kidney disease

Handelsnavn	Jinarc
Generisk navn	Tolvaptan
Firma	Otsuka Pharma Scandinavia AB
ATC kode	C03XA01
Virkningsmekanisme	Tolvaptan blokerer nyrernes vasopressin type 2 receptorer, hvorved celleproliferation nedsættes. Dette hæmmer progression af cysteudvikling.
Administration/dosis	Tabletter administreres to gange dagligt under et split dose-regime på enten 45 mg og 15 mg; 60 mg og 30 mg; eller 90 mg og 30 mg afhængigt af tolerabilitet.
EMA Indikation	Jinarc is indicated to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults with CKD stage 1 to 3 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease
Godkendelsesdato	22-02-2018
Offentliggørelsesdato	23-02-2018
Dokumentnummer	15641
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
	Diagnosticering af hastig progression	5
	Incidens og prævalens	6
2.1	Nuværende behandling	6
2.2	Tolvaptan	7
3	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?.....	7
	Population	7
	Intervention	7
	Komparator.....	7
	Effektmål.....	7
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?.....	8
	Population	8
	Intervention	8
	Komparator.....	8
	Effektmål.....	8
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 2 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?.....	8
	Population	8
	Intervention	8
	Komparator.....	8
	Effektmål.....	8
3.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?.....	8
	Population	8
	Intervention	8
	Komparator.....	9
	Effektmål.....	9
3.5	Valg af effektmål.....	9
	Kritiske effektmål.....	10

	Vigtige effektmål	10
	Mindre vigtige effektmål	11
4	Litteratursøgning	12
5	Databehandling/analyse.....	13
6	Andre overvejelser	14
7	Referencer	16
	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	18

Forkortelser

ACE:	Angiotensin-converting-enzyme
ADPKD:	Cystenryesygdом eller autosomal dominant polycystisk nyresygdом (<i>Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risiko reduktion
cAMP:	Cyklisk adenosin monophosphat
CKD:	<i>Chronic Kidney Disease</i>
DNS:	Dansk Nefrologisk Selskab
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationsrate
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ERBP:	<i>European Renal Best Practice</i>
ESRD:	Terminalt nyresvigt (<i>End Stage Renal Disease</i>)
GFR:	Glomerulær filtrationsrate (<i>glomerular filtration rate</i>)
HR:	Hazard Ratio
ITT:	Intention-to-treat
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
OR:	Odds Ratio
RR:	Relativ Risiko
RAS:	Renin-angiotensinsystem
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
TKV:	Total nyrevolumen (<i>total kidney volume</i>)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tolvaptan med henblik på mulig standardbehandling til patienter med autosomal dominant polycystisk nyresygdom. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tolvaptan modtaget 02. oktober 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tolvaptan sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tolvaptan og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD), også kaldet cystenyresygdom, er den hyppigste arvelige nyresygdom i verden. Sygdommen skyldes mutationer i generne PKD1 (85 % af ADPKD-patienter) eller PKD2 (15 % af ADPKD-patienter) [1].

ADPKD er karakteriseret ved fremkomst af væskefyldte cyster i nyrene, som vokser i både antal og størrelse henover tid. Cysteudviklingen skyldes øget cellevækst i nyretubuli på grund af forhøjede mængder af cyklisk adenosin monophosphat (cAMP) i cellerne samt øget væskesekretion i nyrelumen. Med tiden obstruerer og fortrænger cysterne nyretubuli, blodårer og lymfekar, hvilket resulterer i destruktion af nyreepitelets integritet. Resultatet af ADPKD er forstørrede nyrer, hvor trykket inde i nyrene stiger, så det bliver vanskeligere at filtrere blodet og udskille affaldsstoffer. Kroppen kan kompensere for dette ved at hæve blodtrykket. Andre symptomer kan tilkomme med sygdommens forværring, inklusiv nyre-/rygsmerter, nyresten, blod i urinen, urinvejsinfektioner samt nedsat nyrefunktion [2].

Afhængig af progression inddeles ADPKD i fem CKD stadier (*chronic kidney disease* stadier). Inddelingen sker på baggrund af glomerulær filtrationsrate (GFR), graden af albuminuri og den bagvedliggende årsag i det omfang, denne er kendt. Stadieinddelingen bidrager til vurdering af risikoen for komplikationer og forværring i nyresygdommen [3]. Kronisk nyreinsufficiens kan i sidste ende progrediere til terminalt nyresvigt (*end stage renal disease*, ESRD), som resulterer i, at patienter får behov for dialyse eller transplantation [1]. Denne udvikling sker med forskellig hastighed hos patienterne, hvor PKD1-mutationen er associeret med hurtigere progredierende sygdom. Hos denne subpopulation indtræffer ESRD i gennemsnit 20 år tidligere end for patienter med mutationer i PKD2 (henholdsvis 54 år og 74 år) [1].

Diagnosticering af hastig progression

EMA har godkendt tolvaptan til behandling af voksne ADPKD-patienter, som er i CKD stadie 1-3 med dokumenteret hastig sygdomsprogression. I forbindelse med godkendelsen har EMA ikke defineret, hvornår en patient kan siges at være hastigt progredierende. Derfor har *ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders* og *European Renal Best Practice* (ERBP) samarbejdet om at udarbejde fælles europæiske anbefalinger og en algoritme for, hvordan hastig progression diagnosticeres blandt ADPKD-patienter, som er i CKD stadie 1-3. Anbefalingerne har til formål at støtte nefrologer, som vurderer

relevansen af tolvaptan-behandling [2]. Ifølge den europæiske diagnosticeringsalgoritme, kan ADPKD-patienter i CKD stadie 1-3 modtage tolvaptan hvis de opfylder følgende krav:

- Fald i estimeret GFR (eGFR) ≥ 5 ml/min/1,73 m² over et år og/eller fald i eGFR $\geq 2,5$ ml/min/1,73 m² per år over en 5-årsperiode eller længere
- Ved manglende data på eGFR kan total nyrevolumen (total kidney volume, TKV), målt ved enten MRI- eller CT-scanninger, bruges til udvælgelse af mulige kandidater
- Ved manglende data på TKV kan Mayo class 1C, 1D, 1E eller nyrelængde $\geq 16,5$ cm (ultrasound eller MRI) og/eller trunkerende PKD1 mutation samt tidlige symptomer bruges til udvælgelse af mulige kandidater

For en mere detaljeret uddybelse af algoritmen refereres til ovenstående [2].

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) har tilsluttet sig de europæiske anbefalinger [4]. ERA-EDTA *Working Groups of Inherited Kidney Disorders*, ERBP og DNS vurderer, at ADPKD-patienter, som er eller sandsynligvis er hurtigt progredierende i forhold til algoritmens kriterier, kan have gavn af at modtage behandling med tolvaptan. Fagudvalget tilslutter sig DNS' vurdering af diagnosticeringsalgoritmen, om end fagudvalget bemærker, at en eventuel ibrugtagning af tolvaptan via den anbefalede algoritme medfører en mere omfattende, længerevarende og krævende diagnosticering end nuværende klinisk praksis. Om end en udvidet diagnosticering er håndterbar, medfører den en øget belastning af de nefrologiske afdelinger, som bør indgå i vurderingen af tolvaptans kliniske merværdi (se afsnit 6, Andre overvejelser).

Incidens og prævalens

Fagudvalget er ikke bekendt med studier, der har opgjort prævalensen af ADPKD-patienter alene i stadie 1-3 med hastig progression, som defineret af den anbefalede diagnosticeringsalgoritme. Prævalensen af danske ADPKD-patienter generelt er 4/10.000 [5], hvoraf DNS i 2016 vurderede, at populationen af hastigt progredierende ADPKD-patienter i CKD-stadie 1-3 udgør 350 patienter [6]. Fagudvalget vurderer, at DNS' estimat af prævalensen er retvisende.

Ifølge DNS' landsregister har incidensen af ADPKD i CKD-stadie 1-3 været cirka 60 patienter årligt, hvoraf 30 skønnes at være hurtigt progredierende. Et dansk studie har demonstreret en øget incidens af ESRD for patienter med ADPKD fra 6,45 per million i perioden 1990-1995 til 7,59 per million i perioden 2002-2007. Gennemsnitsalderen til ESRD steg samtidig med 4,7 år til 60,6 år [7], mens et andet dansk studie har påvist en gennemsnitslevealder på 66,7 år [8].

2.1 Nuværende behandling

Formålet med den nuværende behandling af ADPKD-patienter er at forsinke progressionen til ESRD. Der findes ingen kurativ behandling for ADPKD. Den nuværende standardbehandling består af blodtryks-sænkende behandling med ACE-hæmmere (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) og angiotensin II-receptorantagonister som førstevalg, for at forsinke udviklingen af nyresvigt samt modvirke eller forhindre forekomsten af hjerte-kar komplikationer [8]. Den forbedrede prognose for ESRD (afsnit 2.2) tilskrives forbedret blodtrykskontrol med specielt RAS-blokkere (renin-angiotensinsystem-blokkere). RAS-stimulation er blevet sat i forbindelse forstørrelse af cyster. Fagudvalget fremhæver desuden, at når ADPKD-patienter progredierer til ESRD, findes der velvaliderede og livsforlængende behandlingsmuligheder i form af dialyse og nyretransplantation, om end de ikke er uden patientbelastende forhold [1].

2.2 Tolvaptan

Tolvaptan er en selektiv vasopressin-receptorantagonist med affinitet for vasopressin type 2 (V2) receptorerne som udtrykkes i nyretubuli. Blokering af V2 receptorerne forhindrer akkumulering af vand i cysterne samt nedsætter celleproliferationen ved at reducere mængden af cAMP i cellerne. På den måde kan progressionen af cysteudvikling og i sidste ende udviklingen af nyreinsufficiens bremses. Tolvaptan gives oralt som tabletter to gange dagligt ved et split dosis-regime, hvor doseringen, under hensyntagen til tolerabiliteten, øges ugentligt fra først 45 mg og 15 mg; til 60 mg og 30 mg; og ultimativt til 90 mg og 30 mg. Den første dosis skal tages mindst 30 minutter før morgenmåltidet, mens den anden dosis kan tages med eller uden et måltid. Herved består behandlingen af en daglig dosis på enten 60, 90, eller 120 mg [9].

I 2015 blev tolvaptan godkendt under handelsnavnet Jinarc til behandling af voksne ADPKD-patienter i CKD stadie 1-3, der har hastigt progredierende sygdom. En forudsætning for EMA's godkendelse af tolvaptan var en indskærpet Risk Management Plan med særligt fokus på leverskader.

Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) afviste den 21. september 2016 tolvaptan som standardbehandling af voksne med ADPKD. KRIS vurderede, at effekten af tolvaptan ikke var tilstrækkelig i forhold til lægemidlets bivirkningsprofil, og at der var behov for yderligere data inden en eventuel ibrugtagning som standardbehandling. I forbindelse med indsendelsen af sin foreløbige ansøgning hos Medicinrådet fremhæver Otsuka i forlængelse af KRIS' afvisning nye data fra et fase III-studie (REPRISE [10]) og et opfølgingsstudie til det tidligere fase III-studie, TEMPO 3:4.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1-3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Population

Voksne ADPKD-patienter, som er i CKD stadie 1-3, der har dokumenteret eller sandsynlig hastigt progredierende sygdom ifølge algoritmen udarbejdet af *ERA-EDTA* og *ERBP*.

Intervention

Tolvaptan p.o. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.4.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.5.

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 1 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Population

Voksne ADPKD-patienter, som er i CKD stadie 1, der har dokumenteret eller sandsynlig hastigt progredierende sygdom ifølge algoritmen udarbejdet af *ERA-EDTA* og *ERBP*.

Intervention

Tolvaptan p.o. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.4.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.5.

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 2 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Population

Voksne ADPKD-patienter, som er i CKD stadie 2, der har dokumenteret eller sandsynlig hastigt progredierende sygdom ifølge algoritmen udarbejdet af *ERA-EDTA* og *ERBP*.

Intervention

Tolvaptan p.o. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.4.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.5.

3.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tolvaptan til patienter med ADPKD, som er i CKD stadie 3 med hastigt progredierende sygdom, sammenlignet med placebo?

Population

Voksne ADPKD-patienter, som er i CKD stadie 3, der har dokumenteret eller sandsynlig hastigt progredierende sygdom ifølge algoritmen udarbejdet af *ERA-EDTA* og *ERBP*.

Intervention

Tolvaptan p.o. i behandlingsregime som beskrevet i afsnit 2.4.

Komparator
Placebo.

Effektmål
Se afsnit 3.5.

3.5 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [11]. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1: Oversigt over effektmål

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Mortalitet	Kritisk	Dødelighed		
ESRD	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger		
GFR	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring per år i ml/min/år, målt ved Cr-EDTA clearance	0,5 ml/min/år
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D visuel analog skala eller	7 point
Bivirkninger (adverse reactions, AR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger	5 %-point
			Andel af patienter som oplever SAR	1 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Total nyrevolumen (TKV)	Mindre vigtig			

Nyresmerte	Mindre vigtig			
------------	---------------	--	--	--

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Fagudvalget vurderer, at en eventuel klinisk merværdi af tolvaptan i høj grad afhænger af dokumenterede forskelle i de to effektmål, mortalitet og ESRD, som derfor vurderes kritiske. På baggrund af den foreløbige ansøgning er det dog tydeligt, at de foreliggende studier ikke strækker sig over tilstrækkelig tid til at kunne dokumentere klinisk relevante forskelle for disse effektmål. Fagudvalgets vurdering af den kliniske merværdi vil tage højde for de manglende data på de kritiske effektmål og vil derudover basere sig på resultaterne vedr. de vigtige effektmål. Data ønskes opgjort efter 36 måneders behandling, men supplerende analyser opgjort efter hhv. 12 og 60 måneder accepteres også.

Kritiske effektmål

Mortalitet

ADPKD-patienter har en overdødelighed i forhold til den almene befolkning, og mortalitet er derfor en relevant parameter at vurdere effekten af en given behandling ud fra. Fagudvalget mener, at enhver behandling som forsinker udviklingen af ADPKD, ligeledes bør have en klinisk effekt på patienternes overlevelse. På baggrund af overvejelserne om tidshorizonten for de kritiske effektmål beskrevet ovenfor, definerer fagudvalget ikke en mindste klinisk relevant forskel for mortalitet.

Terminalt nyresvigt (ESRD)

Fagudvalget vurderer, at forekomsten af terminalt nyresvigt (ESRD) og dertil følgende gener for patienterne er et afgørende klinisk mål for at vurdere behandlingseffekten af ethvert lægemiddel til ADPKD.

Fagudvalget har derfor valgt at kategorisere udskydelse af ESRD som et kritisk effektmål i vurderingen af tolvaptan. På baggrund af overvejelserne om tidshorizonten for de kritiske effektmål beskrevet ovenfor, definerer fagudvalget ikke en mindste klinisk relevant forskel for ESRD.

Vigtige effektmål

GFR

Da ADPKD kendetegnes ved tab af nyrefunktion over længere tid, som i sidste ende kan resultere i ESRD, er nyrefunktion et relevant effektmål for at kunne vurdere den kliniske merværdi af tolvaptan inden ESRD.

Fordi nyrerne opretholder deres funktion helt op til 40-50 årsalderen ved kompensatoriske mekanismer, betragter fagudvalget GFR som et vigtigt fremfor kritisk effektmål. Data ønskes opgjort ved Cr-EDTA clearance, hvor en forskel på 0,5 ml/min/år mellem intervention og komparator anses for at være klinisk relevant. I tilfælde af at der ikke er data på GFR målt ved Cr-EDTA clearance, ønskes effektmålet opgjort som eGFR, baseret på validerede algoritmer såsom CKD-EPI.

Bivirkninger (adverse reactions)

Da behandling med tolvaptan af ADPKD-patienter med kronisk nedsat nyrefunktion vil være længevarende, er det ligeledes relevant at definere bivirkninger (adverse reactions, AR) som et effektmål. På den baggrund, vurderer fagudvalget bivirkninger som et vigtigt effektmål og ønsker data på nedenstående måleenheder.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Dette effektmål afspejler, hvorvidt tolvaptan tolereres sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger, og vurderer den mindste kliniske relevante forskel til at være 5 %-point i forhold til komparator.

Alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions)

Fagudvalget ønsker forskellen i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions, SAR), oplyst. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 1 %-point med den argumentation, at ADPKD-patienter normalt ikke indlægges på grund af deres sygdom. Fagudvalget ønsker dermed at understrege, at tolerancetærsklen for SAR er særdeles lav.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med tolvaptan med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, håndterbarhed samt tyngde. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumet for lægemidlet. Fagudvalget fremhæver nødvendigheden af, at oplysninger omkring levertoksicitet, målt ved forhøjede transaminaseværdier belyses.

Livskvalitet (EQ-5D)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give indikation af, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af ADPKD sygdommens kroniske natur, betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

Der findes forskellige generiske livskvalitetsspørgeskemaer, herunder EQ-5D. EQ-5D er et velvalideret, generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne [12]. EQ-5D består af fem domæneudsagn, der dækker bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [13]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala som værende klinisk relevant. Såfremt der ikke foreligger data fra EQ-5D, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med ADPKD, eksempelvis SF-36 [12].

Mindre vigtige effektmål

Total nyrevolumen (TKV)

En række studier har det seneste årti påvist, at TKV vokser for ADPKD-patienter inden nyrenes funktionsniveau falder [14–17]. TKV måles ved hjælp af MR-scanninger, alternativt CT-scanninger, hvor fald i GFR er demonstreret omkring TKV >1.500 ml [18]. Da tolvaptan modtog sin markedsføringstilladelse, accepterede EMA brugen af TKV som surrogatmål for senere fald i nyrenes funktionsniveau [19], mens EMA i anden sammenhæng har vurderet, at TKV kvalificerer sig som en prognostisk biomarkør for senere sygdomsprogression. Hermed kan TKV udgøre et relevant inklusions- og eksklusionskriterie i effektstudier med ADPKD-patienter. Den begrænsede længde af eksisterende kontrolforsøg gør dog, at der endnu ikke er påvist en kausal sammenhæng mellem TKV og senere udvikling af klinisk ESRD eller mortalitet. På trods af

associationen mellem TKV og nyrefunktion, vurderer fagudvalget, at den ikke er entydig på individplan, hvor det klinisk relevante mål vil være nyrefunktions-niveau (GFR). Fagudvalget vurderer dermed TKV som et mindre vigtigt effektmål.

Nyresmerter

Smerter, fx på grund af nyresten og nyreblødning, er et af de mest almindelige symptomer rapporteret af cirka 60 % af ADPKD-patienter [20]. Fagudvalget fremhæver, at de finder nyresmerter som et mindre vigtigt, selvstændigt effektmål, da denne information bliver belyst via det vigtige effektmål, livskvalitet.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Tolvaptan, Jinarc	Autosomal dominant polycystisk nyresygdom

Udover termer for det generiske navn skal handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved kombinationsformuleringer. Det samme gælder for indikationen, inkl. alternative stavemåder.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, skal dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes om end relevante extension-studier kan inkluderes til narrativ analyse. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra inkluderede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål, og hvor data i hver analyse er ekstraheret fra.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema fra de inkluderede studier. EPAR'en inddrages til at krydstjekke ekstraherede data fra studierne, og eventuelle uoverensstemmelser mellem kilderne skal begrundes.

Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. En forudsætning for at foretage en metaanalyse er tilstrækkelig homogenitet i

de studier, der inkluderes i metaanalysen. Overvejelser om homogenitet skal derfor beskrives eksplicit uanset om en metaanalyse foretages eller ej. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) ved hvert effektmål begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Diagnosticering

Ifølge den europæiske diagnosticeringsalgoritme, som fagudvalget tilslutter sig, afhænger diagnosticeringen af hastig progression hos ADPKD-patienter i CKD stadie 1-3 af en eller flere følgende tests: Måling af nyrefunktionsniveau (eGFR) henover et eller flere år; gentagende målinger af nyrestørrelse ((ht)TKV) ved MRI-scanning, alternativt ved CT-scanning; samt forventet udvikling af nyrestørrelse ((ht)TKV) indekseret efter alder og genotype. Denne diagnosticering indebærer en udvidelse af den nuværende kliniske praksis, hvor patienter ikke udredes specifikt med henblik på progressionshastighed.

Fagudvalget vurderer, at en systematisk diagnosticering af ADPKD-patienters progressionshastighed vil have følgende belastende konsekvenser:

- ADPKD-patienter vil fremover skulle igennem en mere omfattende, længerevarende og krævende udredning for at identificere de hurtigt progredierende patienter, der kan have gavn af tolvaptan
- ADPKD-patienter kan kun udredes for hastig progression på nefrologiske afdelinger med adgang til tilstrækkelig kapacitet for MR eller CT-scanninger samt radiologisk kompetence til at bestemme TKV
- Diagnosticering via CT-scanninger vil til tider være nødvendig og udsætte patienter for strålebelastning
- Af hensyn til princippet om lighed i sundhed mener fagudvalget, at alle ADPKD-patienter bør screenes for hastig progression. Dette hensyn inkluderer ADPKD-patienter, der allerede er diagnosticeret ud fra eksisterende standarder – herunder patienter, der i dag bliver behandlet hos deres alment praktiserende læge, og derfor ikke kommer i de nefrologiske ambulatorier.

Fagudvalget mener, at disse overvejelser bør indgå i Medicinrådets vurdering af tolvaptan.

Dosis

Tolvaptan-behandling gives som én af tre dosisstørrelser (45 og 15 mg; 60 og 30 mg; 90 og 30 mg) afhængig af tolerabilitet. Fagudvalget ønsker derfor opgørelse af andelen af patienter, der kan forventes at tolerere hvilken dosis, samt data for patienternes compliance i forhold til behandlingen.

Seponering

Da tolvaptan-behandling potentielt kan strække sig over mange år, vil fagudvalget i vurderingsrapporten gøre sig overvejelser om forhold, der kan lede til seponering af tolvaptan.

7 Referencer

1. Naver, SV; Ørskov, B; Jensen, AM; Egfjord M. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom Rapport. Ugeskr Læger. 2017;179:2–6.
2. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: A position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(3):337–48.
3. Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2014;(August):1–83.
4. Dansk Nefrologisk Selskab. Brug af Tolvaptan (Jinarc®) i Danmark med det formål at bremse progression af cysteudvikling og nyreinsufficiens ved ADPKD. 2016.
5. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation Tolvaptan for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Bd. COMP/44468. 2015.
6. Brandt L. Mini-MTV for tolvaptan til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Hillerød; 2016.
7. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Denmark. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(11):2034–9.
8. Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(4):1607–13.
9. EMA. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. London; 2015.
10. Torres VE, Devuyste O, Chapman AB, Gansevoort RT, Perronec RD, Ouyang J, et al. Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2017;45(3):257–66.
11. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
12. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2016;gfw335.
13. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003;41(5):582–92.
14. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(1):148–57.
15. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2006;354(20):2122–30.
16. Perrone RD, Mouksassi M-S, Romero K, Czerwiec FS, Chapman AB, Gitomer BY, et al. Total Kidney Volume Is a Prognostic Biomarker of Renal Function Decline and Progression to End-Stage Renal

Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int Reports*. 2017;2(3):442–50.

17. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):479–86.
18. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2122–30.
19. EMA. Assessment Report: Jinarc (International non-proprietary name: tolvaptan). Bd. EMA/154879. London; 2015.
20. Flinter F. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ*. 1996;10(1):7–20.

Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Poul Freese	Dansk Nefrologisk Selskab
Arne Høj Nielsen	Dansk Nefrologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Elvin Odgaard	Region Midtjylland
Jan Carstens	Region Syddanmark
Peter Marckmann	Region Sjælland
Thomas Elung-Jensen	Region Hovedstaden
Ditte Carlsen Lehtonen	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Uggerhøj Andersen	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Patient	

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Lauge Neimann Rasmussen (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder)