

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 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 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 blodtryksskontrol 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:

Medicinrådet 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 Medicinrådets 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. Medicinrådet 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 næsthøjst 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 væsentlighedskriterier. 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 **ikke dokumenterbar 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 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 ambulante 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 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 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							№ 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	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).