

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

0530.2015159839

Datum 21 december 2015  
Betreft GVS-rapport 15/18 tolvaptan (Jinarc®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 augustus 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel tolvaptan (Jinarc®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie en tevens een farmaco-economische analyse.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Tolvaptan is geïndiceerd voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.

Het product is beschikbaar in de vorm van 15, 30, 45, 60 en 90 mg tabletten. De dosering is tweemaal daags in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg of 90 mg + 30 mg. De totale dagelijkse dosis bedraagt 60, 90 of 120 mg.

### *Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de GVS-criteria is tolvaptan niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS.

Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald en tevens de kosteneffectiviteit.

### *Therapeutische waarde*

De afweging van de effectiviteit t.o.v. de ongunstige effecten resulteert in een therapeutische meerwaarde van tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van ADPKD bij volwassenen met CKD in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Hierbij wordt opgemerkt dat de evidentie bij CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) gering is.

### **Zorginstituut Nederland Pakket**

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

### **Contactpersoon**

M. v.d. Graaff  
T +31 (0)20 797 88 92

### **Zaaknummer**

2014081783

### **Onze referentie**

2015159839

### **Uw referentie**

CIBG-15-0736

### **Uw brief van**

10 augustus 2015

Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie, moet een leeftijdsgrens van 50 jaar worden aangehouden. De kans op snelle progressie boven de leeftijd van 50 jaar is volgens de beroepsgroep gering.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
21 december 2015

**Onze referentie**  
2015159839

#### *Farmaco-economische analyse*

De aanvrager claimt dat behandeling met tolvaptan een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ADPKD bij bovengenoemde indicatie. Zorginstituut Nederland concludeert echter dat de berekening van de kosteneffectiviteit van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

De deterministische kosteneffectiviteitsratio die door de aanvrager is bepaald wordt geschat op €80.079 per QALY. Verder concludeert de aanvrager dat de kans dat tolvaptan een kosteneffectieve behandeling is bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 50% bedraagt. Zorginstituut Nederland verwacht echter dat door de vele onzekerheden in de inputgegevens en aannames in het model de werkelijke kosteneffectiviteit voor de Nederlandse situatie aanmerkelijk ongunstiger zal zijn dan die bepaald is door de aanvrager.

Rekening houdend met onzekerheden over het aantal patiënten dat een snelle progressie van de ziekte vertoont, het percentage patiënten in de verschillende CKD ziektestadia, en onzekerheid rondom de marktpenetratie zal opname van tolvaptan (Jinarc®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen €8 en €13 miljoen in 2018.

#### *Advies van het Zorginstituut*

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid komt tolvaptan niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

Tolvaptan komt ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Tolvaptan heeft weliswaar een therapeutische meerwaarde bij het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van ADPKD bij volwassenen met CKD in stadium 1 tot 3, maar de farmaco-economische analyse is van onvoldoende methodologische kwaliteit om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit.

Daarom adviseert het Zorginstituut u tolvaptan (Jinarc®) niet op te nemen in het GVS.

Mocht de aanvrager, nadat u een besluit heeft genomen, bereid zijn een nieuw farmaco-economisch dossier aan te leveren dat voldoet aan de criteria van het Zorginstituut voor een acceptabele kosteneffectiviteitsanalyse, dan zijn wij uiteraard bereid u opnieuw hierover te adviseren aan de hand van een herbeoordeling.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: GVS-rapport tolvaptan (Jinarc®) (15/18)

**GVS-rapport 15/18  
tolvaptan (Jinarc®)**

Voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont

Datum        16 december 2015  
Status        Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015011222
Volgnummer	2015113717
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. C. Klop mw. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Bijlagen	Farmacotherapeutisch rapport tolvaptan Farmaco-economisch rapport tolvaptan Budget Impact Analyse



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Tolvaptan (Jinarc®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9**

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
- 3.3 Beoordeling Budget Impact Analyse—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—11

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 10 augustus 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tolvaptan (Jinarc®).

### 1.1 Tolvaptan (Jinarc®)

#### *Samenstelling*

Tabletten met 15, 30, 45, 60 of 90 mg tolvaptan. 28 tabletten; 45/15 mg, 60/30 mg, 90/30 mg. 7 tabletten; 15 mg 30 mg.

#### *Geregistreerde indicatie*

Vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.

#### *Dosering*

Twee maal daags 1 tablet in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg of 90 mg + 30 mg. De ochtenddosis moet ten minste 30 minuten vóór het ontbijt worden ingenomen. De tweede dagelijkse dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. In overeenstemming met deze schema's van een gesplitste dosis bedraagt de totale dagelijkse dosis 60, 90 of 120 mg.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 14 december 2015.*



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van tolvaptan is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'Vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont'.

De huidige behandeling van ADPKD bestaat uit best ondersteunende zorg welke bestaat uit het behandelen van symptomen (e.g. pijn, infecties) en complicaties t.g.v. de afname van de nierfunctie en cardiovasculair risicomanagement. Eerstelijns behandeling voor hypertensie is een ACE-remmer of angiotensine-II antagonist. Daarnaast wordt voldoende water inname geadviseerd.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*  
Niet van toepassing

2.1.2 *Gelijke toedieningweg*  
Niet van toepassing

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*  
Niet van toepassing

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*  
Niet van toepassing

### 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Tolvaptan (Jinarc®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

### 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan tolvaptan (Jinarc®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of tolvaptan in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.



## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

#### *Gunstige effecten*

In een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III studie (TEMPO 3:4) gaf behandeling met tolvaptan over een periode van 3 jaar een significante remming van de toename in het totaal nier volume (TKV) ten opzichte van placebo (2,8% per jaar versus 5,5% per jaar), en was ook de snelheid in afname van de nierfunctie significant lager (-2,6 mg/ml/jaar versus -3,8 mg/ml/jaar). Tenslotte was het risico op klinische progressie significant lager (-13%), wat werd gedreven door een verlaagd risico op afname van de nierfunctie en op nierpijn.

Een interim-analyse van de open-label extensie studie (TEMPO 4:4) liet zien dat het effect van tolvaptan op de nierfunctie ten minste 2 extra jaren aanblijft na de eerste 3 jaar therapie. TKV als surrogaat uitkomstmaat werd ondersteund door de EMA, de literatuur, en ook was TKV geassocieerd met afname van de nierfunctie in de TEMPO 3:4 studie.

Het effect van tolvaptan is op harde eindpunten (mortaliteit, tijd tot 50% afname in de nierfunctie, tijd tot nierfalen) niet aangetoond maar wordt verder onderzocht in de open-label extensie studie. Daarnaast wordt de effectiviteit van tolvaptan met name ondersteund voor ADPKD patiënten in CKD stadium 1 tot 3a (eGFR > 45 ml/min/1.73<sup>2</sup>) bij instellen van de behandeling, maar is er slechts beperkte data voor patiënten in CKD stadium 3b beschikbaar. Tenslotte is niet bekend of er een verschil is in effectiviteit van tolvaptan tussen PKD1 en PKD2 ADPKD.

#### *Ongunstige effecten*

Tolvaptan heeft een acceptabel bijwerkingenprofiel, welke wordt gekenmerkt door het vochtafdrijvende effect (polyurie, nocturie, pollakurie, dorst, droge mond). In de TEMPO 3:4 studie staaakte 15% van de patiënten met tolvaptan vanwege de ongunstige effecten, in vergelijking tot 4% in de placebo groep. Daarnaast is er een klein risico op ernstige idiosyncratische hepatische toxiciteit.

#### *Ervaring*

De ervaring met tolvaptan is beperkt. Tolvaptan is sinds 2009 onder de merknaam Samsca® geregistreerd voor hyponatriëmie maar is in Nederland niet beschikbaar.

#### *Toepasbaarheid*

Tolvapan kan bij de meeste patiënten conform de geregistreerde indicatie gebruikt worden. Wel dient voldaan te worden aan een aantal belangrijke voorzorgsmaatregelen en dienen regelmatig controles uitgevoerd te worden. Dit houdt in dat de leverfunctie (ALAT/ASAT, bilirubine) elke maand gedurende 18 maanden na aanvang van de behandeling moet worden gecontroleerd, en vervolgens om de drie maanden. Ook moet de elektrolytenbalans bij langdurige behandeling om de drie maanden worden gecontroleerd. Tenslotte kent tolvaptan een aantal interacties, waarbij met name combinatie met sterkte Cyp3A4-inductoren moet worden vermeden.

#### *Gebruiksgemak*

Aankankelijk moet tolvaptan tweemaal daags in een schema met een gesplitste

dosis van 45 mg + 15 mg worden toegediend (45 mg ten minste 30 minuten vóór het ontbijt, 15 mg 8 uur later met/zonder voedsel).

Vervolgens omhoog titreren tot een schema met een gesplitste dosis van 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag, en daarna tot een schema met een gesplitste dosis van 120 mg (90 mg + 30 mg) per dag. Titreren dient op geleide van verdraagbaarheid te gebeuren, met een tussenperiode van tenminste één week tussen titraties in.

De ochtenddosis is hoger dan de avonddosis waardoor de vochtafdrijving gerelateerde gevolgen gedurende de nacht zo veel mogelijk beperkt worden. De vochtafdrijvende werking en ook de aan de behandeling gerelateerde voorzorgen, zoals het drinken van voldoende water, kunnen leiden tot enig ongemak.

### **Conclusie therapeutische waarde**

Tolvaptan heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Hierbij wordt opgemerkt dat de evidentie bij CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) gering is. Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie wordt geadviseerd om een leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar aan te houden.

Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

## **3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit**

De aanvrager claimt dat behandeling met tolvaptan een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ADPKD.

### Conclusie:

Zorginstituut Nederland concludeert dat de berekening van de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van ADPKD van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De kosteneffectiviteit die de aanvrager heeft bepaald is €80.079/QALY en hun probabilistische gevoeligheidsanalyse veronderstelt dat de kans dat tolvaptan kosteneffectief is bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 50% bedraagt. Het Zorginstituut vermoedt dat de werkelijke ICER hoger is. Door de vele onzekerheden over de inputgegevens en de aannames zoals gebruikt in het model kan er echter geen betrouwbare alternatieve schatting gemaakt worden.

## **3.3 Beoordeling Budget Impact Analyse**

Vergoeding uit de basisverzekering van tolvaptan (Jinarc®) bij de indicatie ADPKD zal uitgaande van aannames betreffende aantallen patiënten, verdeling over de verschillende ziektestadia, proportie patiënten met snelle progressie en de percentages marktpenetratie leiden tot uitgaven tussen de €8 en €13 miljoen in 2018.

**3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Tolvaptan (Jinarc®) komt niet in aanmerking voor een plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.





#### 4 Conclusie plaatsing in GVS

Tolvaptan (Jinarc®) komt niet in aanmerking voor een opname in het GVS.



Farmacotherapeutisch rapport tolvaptan  
(Jinarc®) bij de behandeling van autosomaal  
dominante polycysteuze nierziekte

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 17 december 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015011222
Volgnummer	2015105666
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

<b>1</b>	<b>Inleiding 7</b>
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 9
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies 11</b>
2.1	Zoekstrategie 11
2.2	Databases & websites 11
2.3	Selectiecriteria 11
<b>3</b>	<b>Resultaten 13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch 13
3.2	Gunstige effecten 13
3.3	Ongunstige effecten 19
3.4	Ervaring 22
3.5	Toepasbaarheid 22
3.6	Gebruiksgemak 23
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 24
<b>4</b>	<b>Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 25</b>
4.1	Oud advies 25
4.2	Nieuw advies 25
<b>5</b>	<b>Literatuur 27</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 29</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 30</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 31</b>





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van tolvaptan bij de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte. Tolvaptan is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Het Zorginstituut is na advisering door de WAR tot de volgende conclusie gekomen over de therapeutische waarde van dit geneesmiddel. De afweging van de effectiviteit t.o.v. de ongunstige effecten resulteert in een therapeutische meerwaarde van tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Hierbij wordt opgemerkt dat de evidentie bij CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) gering is. Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie, wordt geadviseerd om een leeftijdsgrens van 50 jaar aan te houden.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van Tolvaptan.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 december 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) is een chronische aandoening welke wordt gekarakteriseerd door vorming van cysten in beide nieren. Het is een erfelijke aandoening welke wordt veroorzaakt door een mutatie in het PKD1 of PKD2 gen in respectievelijk 85% en 15% van de gevallen<sup>1</sup>. ADPKD kent een progressief beloop met een toename van de omvang en van het aantal cysten. Cysten kunnen ook op andere plekken in het lichaam ontstaan, voornamelijk in de lever maar ook in de pancreas, hersenen of in arteriële bloedvaten. ADPKD resulteert in een vergroting van de nieren en is een belangrijke oorzaak van chronische nierziekte (CKD stadium 1 - 4) en eindstadium nierfalen (CKD stadium 5)<sup>2</sup> (zie Tabel 1).

Tabel 1 Stadia van chronische nierschade zoals gedefinieerd in de Amerikaanse K/DOQI-richtlijnen

Stadium	eGFR
1	≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> én persisterende (micro)-albuminurie of persisterende en specifieke sedimentafwijkingen
2	60 tot 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> én persisterende (micro)-albuminurie of persisterende en specifieke sedimentafwijkingen
3	30 tot 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
4	15 tot 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
5	< 15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

### 1.1.2 Symptomen

Het klinische beeld van ADPKD is afhankelijk van de mate van progressie. Cystevorming treedt op vanaf jonge leeftijd, maar symptomen van de ziekte kunnen lang onopgemerkt blijven. Dit komt doordat de nierfunctie voor een lange tijd, vaak drie tot vijf decennia, intact blijft door compensatie van de nierfunctie door hyperfiltratie van gezond nierweefsel. Naarmate er zich meer en grotere cysten vormen kunnen de volgende symptomen ontstaan; (buik)pijn, infectie van de nieren of urinewegen, bloed in de urine, en het ontstaan van nierstenen. Hypertensie ontstaat vaak al tijdens de jeugd en treft 50% van de adolescenten met ADPKD, wat stijgt tot 100% in patiënten die eindstadium nierfalen ontwikkelen<sup>3</sup>. Ongeveer 70% van de ADPKD patiënten krijgt eindstadium nierfalen<sup>4-7</sup>. De gemiddelde leeftijd waarop dit optreedt is afhankelijk van het genotype en is 54 jaar voor PKD1 ADPKD en 69 jaar voor PKD2 ADPKD<sup>4,7,8</sup>.

De diagnose ADPKD wordt gesteld door detectie van cysten door middel van ultrasonografie of magnetic resonance imaging (MRI). Criteria voor de diagnose ADPKD voor patiënten met een familiale ADPKD historie zijn; twee unilaterale of bilaterale cysten bij een leeftijd jonger dan 30 jaar, minstens twee cysten in elke nier in patiënten tussen 30 – 59 jaar, of minstens vier cysten in elke nier in patiënten van 60 jaar of ouder<sup>9</sup>. Voor patiënten zonder familiale ADPKD historie maar die 10 of meer cysten hebben moeten andere niercyste aandoeningen eerst worden uitgesloten aan de hand van radiologische en klinische eigenschappen.

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Incidentie en prevalentie cijfers voor ADPKD zijn niet bekend voor Nederland. In de Europese Unie is de prevalentie van ADPKD geschat op 4 per 10,000 inwoners<sup>10</sup>. De prevalentie van ADPKD verantwoordelijk voor een niertransplantatie of nierdialyse is wel voor Nederland bekend; 80.2 per miljoen inwoners over de periode 2006-2010<sup>7</sup>. De prevalentie van niertransplantatie of nierdialyse t.g.v. ADPKD apart is respectievelijk 53.4 en 26.8 per miljoen inwoners<sup>7</sup>.

Het 1-jaars incidentie cijfer voor ontstaan van eindstadium nierfalen door ADPKD is geschat tussen 6.0 en 7.8 per miljoen inwoners binnen Europa in 1998-1999<sup>11</sup>.

#### 1.1.4 *Ernst*

ADPKD is een ernstige progressieve aandoening, welke in de meeste gevallen (70%) op relatief jonge leeftijd resulteert in eindstadium nierfalen (CKD stadium 5). Tien procent van alle uitgevoerde niertransplantaties en dialyses is te wijten aan ADPKD<sup>7</sup>. Binnen twee jaar na nier vervangende therapie overlijdt 10% van de ADPKD patiënten<sup>7</sup>. Ook het risico op cardiovasculaire aandoeningen is verhoogd. Een aneurysma in de hersenen komt, op een gemiddelde leeftijd van 39 jaar, voor bij 25% en 10% van de ADPKD patiënten met respectievelijk een positieve en negatieve familiale aneurysma historie<sup>12</sup>. Deze aneurysma's resulteren in meer dan 50% van de gevallen in ernstige morbiditeit en mortaliteit<sup>7</sup>. Daarnaast komt acute of chronische pijn frequent voor. Dagelijkse of constante pijn in de rug komt bij tweederde van de patiënten voor en een kwart heeft last van constante pijn in de buik<sup>1</sup>. Tenslotte komen angst en depressie vaak voor<sup>1</sup>, mede door het progressieve beloop waarvoor nog geen preventieve behandeling bestaat.

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Nederlandse ADPKD richtlijnen zijn op dit moment niet aanwezig. Zowel de Spaanse (2014)<sup>13</sup> als de Japanse (2015)<sup>14</sup> richtlijn, alsook een recent KDIGO standpunt (2015)<sup>15</sup> stellen dat de huidige behandeling bestaat uit "best ondersteunende zorg": de behandeling van symptomen (e.g. pijnbestrijding), complicaties t.g.v. afname van de nierfunctie en cardiovasculair risicomangement. Hierbij heeft de behandeling van hypertensie een belangrijke plaats, met een bloeddruk target gelijk aan die voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Eerstelijns behandeling is hierbij een RAAS-remmer (ACE-remmer of Angiotensine-II antagonist). Daarnaast wordt voldoende water inname geadviseerd.

De Japanse richtlijn stelt dat tolvaptan als enig middel naast deze best ondersteunende zorg een plaats heeft in de behandeling van ADPKD. Derhalve wordt tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg zoals beschreven.

#### 1.1.6 *Tolvaptan (Jinarc®) 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 90 mg tablet*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Tolvaptan is geïndiceerd voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont<sup>16</sup>.

##### 1.1.6.2 Dosering

Aanvankelijk tweemaal daags in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg (45 mg ten minste 30 minuten vóór het ontbijt, 15 mg 8 uur later met/zonder voedsel).

Vervolgens omhoog titreren tot een schema met een gesplitste dosis van 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag, en daarna tot een schema met een gesplitste dosis van 120 mg (90 mg + 30 mg) per dag. Titreren dient op geleide van verdraagbaarheid te gebeuren, met een tussenperiode van tenminste één week tussen titraties in<sup>16</sup>.

- 1.1.6.3 Werkingsmechanisme  
Tolvaptan is een vasopressineantagonist en blokkeert de binding van arginine vasopressine (AVP) op de V2-receptor van het distale nefron. Hiermee wordt de stimulerende werking van vasopressine en diens secundaire messenger adenosine-3',5'-cyclischmonofosfaat (cAMP) op renale cystecel proliferatie en lumenale vloeistof secretie geremd<sup>16,17</sup>.
- 1.1.6.4 Bijzonderheden  
In 2009 is tolvaptan in de EU (15, 30 mg) geregistreerd voor behandeling van hyponatriëmie ten gevolge van een verstoorde secretie van antidiuretisch hormoon (ADH). In 2014 is tolvaptan in Japan geregistreerd voor ADPKD en in 2015 in Canada. De FDA heeft registratie vooralsnog afgewezen (2013) in verband met het bijwerkingenprofiel waarbij aanwijzingen bestaan voor risico op ernstige leverfunctiebeschadiging.  
Tolvaptan is in de EU het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de vertraging van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie in ADPKD (2015). In 2013 had tolvaptan de status "weesgeneesmiddel". Op verzoek van de fabrikant is tolvaptan van de lijst met weesgeneesmiddelen gehaald (maart 2015).

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van tolvaptan (Jinarc®) bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte vergeleken met best ondersteunende zorg?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassen patiënten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) met chronische nierziekte (CKD) stadium 1 tot 3, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.
- 1.2.3 *Interventie*  
Tolvaptan 60 – 120 mg per dag verdeeld over 2 doses.
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Er zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor het vertragen van de progressie van ADPKD. De huidige behandeling van ADPKD bestaat uit "best ondersteunende zorg" welke bestaat uit het behandelen van symptomen (e.g. pijnbestrijding) en complicaties t.g.v. de afname van de nierfunctie en cardiovasculair risicomanagement. Eerstelijns behandeling voor hypertensie is een ACE-remmer of Angiotensine-II antagonist. Daarnaast wordt voldoende water inname geadviseerd. Derhalve wordt tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg<sup>13-15</sup>.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
Als primaire surrogaat uitkomstmaat wordt toename van het totaal niervolume (TKV) gehanteerd, gedefinieerd als het volume van beide nieren gemeten middels MRI<sup>18</sup>. TKV als surrogaat uitkomstmaat bij ADPKD wordt ondersteund door KDIGO<sup>15</sup>, werd geaccepteerd door de EMA in het European product assessment report (EPAR)<sup>19</sup>, en is in de literatuur gecorreleerd met de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) over een periode van 3<sup>18</sup> tot 8 jaar<sup>20</sup>. Een hogere TKV is geassocieerd met een snellere afname in de GFR, en een voor lichaamslengte gecorrigeerde TKV (hTKV) van 600 ml of hoger voorspelt het risico op CKD stadium 3 over een periode van 8 jaar met een oppervlakte onder de curve (AUC) van 0,84<sup>20</sup>.  
Algemeen aanvaarde primaire uitkomstmaten die door de EMA worden aanbevolen

voor de beoordeling van producten die de progressie van chronische nierziekte remmen (tijd tot 50% afname van eGFR, tijd tot eindstadium nierfalen en mortaliteit)<sup>21</sup> zijn niet goed toepasbaar bij ADPKD. Bij ADPKD blijft de nierfunctie voor lange tijd behouden door compensatiemechanismen, maar de progressie in de vorm van het aantal en van de omvang van de cysten is over dezelfde periode substantieel. Het meten van een afname van 50% in eGFR vereist daarom een lange follow-up; de Consortium for Radiologic Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP) studie liet zien dat 42% van de ADPKD patiënten met een uitgangswaarde van de eGFR van > 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> in hetzelfde CKD stadium bleef over een periode van 8 jaar<sup>20</sup>. Daarnaast bemoeilijkt de zeldzaamheid van deze aandoening het meten van de harde primaire uitkomstmaten mortaliteit en tijd tot eindstadium nierfalen (CKD stadium 5). Deze uitkomstmaten vereisen een grotere studiepopulatie dan praktisch haalbaar<sup>19,20</sup>.

Volgens de EMA richtlijn moeten secundaire uitkomstmaten berusten op tijd tot het ontstaan van complicaties<sup>21</sup>. In het geval van ADPKD zijn daarbij van belang; pijn, hypertensie, afname van de nierfunctie (eGFR), en proteïnurie. Er bestaat nog geen voor ADPKD gevalideerd instrument voor het meten van kwaliteit van leven<sup>15</sup>.

#### *Relevante follow-up duur*

Volgens de EMA richtlijn moet de follow-up duur worden gebaseerd op de voorspelde tijd tot substantiële afname van de GFR, aan de hand van het CKD stadium aan het begin van de follow-up en van de voorspelde snelheid tot progressie<sup>21</sup>. Zoals reeds beschreven zou deze aanpak bij ADPKD een substantieel lange periode in beslag nemen.

De CRISP studies<sup>18,20</sup> toonden aan dat er reeds na één jaar follow-up een significante verhoging van de TKV kon worden gedetecteerd binnen ADPKD patiënten met CKD stadium 1 (55.9% van totaal), stadium 2 (39.8% van totaal), of stadium 3 (4.2% van totaal). Om echter ook een uitspraak te kunnen doen over het effect op de nierfunctie (eGFR) moet de follow-up langer zijn dan één jaar. Over een follow-up periode van drie jaar is er bij ADPKD patiënten met eGFR ≥ 90 ml/min een significante associatie aangetoond tussen de TKV bij start van follow-up (≥ 1500 ml) en afname van de eGFR<sup>18</sup>.

De minimale follow-up duur is daarom drie jaar.

#### *1.2.6*

#### *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Randomisatie, een controlegroep, en blinding zijn noodzakelijk omdat het een nieuwe interventie betreft en vanwege het subjectieve secundaire eindpunt pijn<sup>21</sup>.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: Tolvaptan en Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease of Tolvaptan en ADPKD.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library in Augustus 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent autosomaal dominante polycysteuze nierziekte: NICE, ERBP, KDIGO.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor autosomaal dominante polycysteuze nierziekte: CBO, Kwaliteitskoepel specialisten, NFN, NICE, ISN, ERBP, NGC, GIN, AWMF.

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusiecriteria:

- RCTs of systematische review met meta-analyse: tolvaptan versus placebo ('best ondersteunende zorg') bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD).

Exclusiecriteria:

- Abstracts





## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er is één studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch. Daarnaast is een open-label extensie studie meegenomen als ondersteunend bewijs. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3. Er zijn geen relevante gepubliceerde Nederlandse richtlijnen gevonden; wel bestaan er een Spaanse en Japanse richtlijn. De NICE richtlijn ID652 "Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease" is in ontwikkeling en wordt eind oktober 2015 gepubliceerd.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

##### Studiepopulatie

De TEMPO 3:4 studie is een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III studie<sup>17</sup>. Patiënten met de diagnose ADPKD (18 – 50 jaar), totaal niervolume (TKV)  $\geq 750$  ml en een geschatte creatinine klaring  $\geq 60$  ml/min (middels Cockcroft-Gault) werden geïncludeerd. De 1445 deelnemende patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar een behandeling met tolvaptan (n=961) in een dosering afhankelijk van de verdraagbaarheid (minimaal 45/15 mg per dag en maximaal 90/30 mg per dag) of naar een behandeling met placebo (n=484). In totaal namen 68 patiënten uit Nederland deel aan de TEMPO 3:4 studie.

De bloeddruk regulatie werd gestandaardiseerd. Antihypertensiva (eerste keus: ACE-remmer of angiotensine-2 antagonist) werden toegepast bij een systolische bloeddruk  $> 130$  mm Hg en/of een diastolische bloeddruk  $> 85$  mm Hg. Langdurig gebruik van diuretica was niet toegestaan gedurende de follow-up vanwege de invloed op osmolariteit van de urine, en op het natrium gehalte in de urine. Daarnaast werd voldoende water inname geadviseerd.

Voorafgaand aan randomisatie zijn 677 patiënten geëxcludeerd, het grootste deel (n=530) omdat zij niet aan de inclusiecriteria voldeden. Bij randomisatie werd gestratificeerd naar hypertensie status (aanwezig of afwezig), geschatte creatinine klaring ( $< 80$  of  $\geq 80$  ml/min), TKV ( $< 1000$  of  $\geq 1000$  ml), en geografische regio.

De gemiddelde leeftijd was 39 jaar en 52% was man. De aanvangswaarden voor prognostische factoren voor ADPKD, evenals voor andere patiëntkarakteristieken, waren niet significant verschillend tussen de tolvaptan en placebo groepen. Het percentage patiënten met CKD stadium 1 (eGFR; gemeten volgens de CKD-EPI methode) was 34.4% in de tolvaptan groep en 35.9% in de placebo groep. Deze percentages waren respectievelijk 48.5% en 46.5% voor CKD stadium 2, en 17.0% en 17.4% voor CKD stadium 3. De gemiddelde eGFR was 81,4 en 82,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de tolvaptan en placebo groep. Het gemiddelde TKV was 1705 ml (tolvaptan) en 1668 ml (placebo). Het percentage patiënten met hypertensie was 79,6% in de tolvaptan groep en 78,9% in de placebo groep. Tevens waren er bij aanvang van de studie geen verschillen in gebruik van antihypertensiva met een percentage patiënten blootgesteld aan ACE-remmers, ATII-receptor antagonisten, of beiden van 71.1% en 72.3% in respectievelijk de tolvaptan en placebo groepen. Beta-blokkers werden in 17.8% van de met tolvaptan behandelde groep gebruikt, en in 19.4% van de placebo groep. Het percentage behandelde patiënten met calciumantagonisten was respectievelijk 18.7% en 21.5% in de tolvaptan en placebo groep.

De analyse voor de primaire uitkomstmaat (snelheid van toename in het TKV per jaar genormaliseerd naar een percentage en gemeten middels MRI) bevat 1307 van de 1445 patiënten (90,4%) door uitval van 138 patiënten die vroegtijdig staakten en door het ontbreken van MRI scans gedurende de follow-up. De resultaten van de secundaire uitkomstmaten zijn gebaseerd op de volledige studiepopulatie. In totaal hebben 1157 (80,1%) patiënten de volledige trial periode (3-jaar) volbracht. Dit was 77,0% voor de tolvaptan groep en 86,2% voor de placebo groep<sup>19</sup>.

#### Primaire uitkomstmaat

Patiënten in de tolvaptan groep hadden een significant kleinere toename in TKV per jaar dan patiënten in de placebo groep<sup>17</sup> (Tabel 1). Over de 3-jarige follow-up periode nam het TKV met 18,8% toe in de placebo groep en met 9,6% in de tolvaptan groep. De snelheid van toename in het TKV was daarmee 5,5% per jaar in de placebo groep en 2,8% per jaar in de tolvaptan groep. De relatieve afname in jaarlijkse toename van het TKV bij behandeling met tolvaptan was hiermee 49%. Stratificatie naar geslacht, leeftijd (< 35 jaar, ≥35 jaar), TKV (<1500 ml, ≥1500 ml), eGFR (<80 ml/min, ≥80 ml/min), en hypertensie status (aanwezig of afwezig) liet een statistisch significante afname in de toename van het TKV zien voor alle subgroepen voor tolvaptan ten opzichte van placebo.

Het effect van tolvaptan was het meest prominent aanwezig in het eerste jaar, maar bleef behouden over het tweede en derde jaar.

Het incrementele effect van tolvaptan op remming van de toename van het TKV was -1.92% voor het tweede jaar t.o.v. het eerste jaar ( $p < 0,0001$ ), en -1.78% voor het derde jaar t.o.v. het tweede jaar ( $p < 0,0005$ )<sup>19</sup>.

#### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten waren snelheid in afname van de nierfunctie per jaar en tijd tot klinische progressie.

##### *Jaarlijkse afname van de nierfunctie*

Afname van de nierfunctie was gedefinieerd als de jaarlijkse afname van de reciproque van het serumcreatinine in mg/ml; waarbij de reciproque van het serumcreatinine een lineair verband heeft met de GFR in tegenstelling tot het serumcreatinine.

De snelheid in afname van de nierfunctie (reciproque van het serumcreatinine) was significant lager in de tolvaptan groep (-2,6 mg/ml/jaar) dan in de placebo groep (-3.8 mg/ml/jaar) (Tabel 1). Dit effect bleef behouden wanneer de GFR met de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) methode werd geschat<sup>17,19</sup>.

##### *Tijd tot klinische progressie*

Tijd tot klinische progressie was een samengestelde uitkomstmaat welke bestond uit een verslechterde nierfunctie (gedefinieerd als aanhoudende [ $>2$  weken] vermindering van 25% in de reciproque van het serumcreatinine tijdens behandeling), medisch significante nierpijn (gedefinieerd als noodzaak voor analgetica, narcotische en antinoceptieve, radiologische of chirurgische interventies), verergerde hypertensie, en verergerde albuminurie<sup>17</sup>.

De incidentie voor de samengestelde uitkomstmaat klinische progressie was significant lager in de tolvaptan groep (44 per 100 persoons-jaren) dan in de placebo groep (50 per 100 persoons-jaren). Dit correspondeert met een relatieve afname van 13% (Tabel 1). Dit effect werd echter gedreven door een significant effect op medisch significante nierpijn (HR 0,64, 95% BI: 0,47 – 0,89) en op de verslechtering van de nierfunctie (HR 0,39, 95% BI: 0,26 – 0,57). Er was geen significant effect van tolvaptan op hypertensie en albuminurie<sup>17,19</sup>.

Tabel 1: Gunstige effecten van tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg bij patiënten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte in de TEMPO 3:4 studie

	<i>Tolvaptan (60 – 120 mg per dag)</i>	<i>Best ondersteunende zorg</i>	<i>Absoluut verschil (95% BI)</i>	<i>HR (95% BI)</i>	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>	<i>n = 842</i>	<i>n = 465</i>			
<b>Toename van het TKV</b>					
Percentage/jaar (95% BI)	2,8 (2,5–3,1)	5,5 (5,1–6,0)	-2,7 (-3,3 – -2,1)	-	< 0,001
<i>secundaire eindpunten</i>	<i>n = 961</i>	<i>n = 484</i>			
<b>Klinische progressie*</b>					
n / 100 pj	44	50	-	0,87 (0,78–0,97)	0,01
Nierpijn (n/100 pj)	4,7	7,3	-	0,64 (0,47–0,89)	< 0,01
Verslechtering nierfunctie (n/100 pj)	1,9	4,8	-	0,39 (0,26–0,57)	< 0,001
Verergerde hypertensie (n/100 pj)	31	32	-	0,94 (0,81–1,09)	0,42
Verergerde albuminurie (n/100 pj)	8,2	7,8	-	1,04 (0,84–1,28)	0,74
<b>Afname van de nierfunctie**</b>					
Helling in milligram/milliliter per jaar (95% BI)	-2,6	-3,8	-1,2 (-1,8 – -0,6)	-	<0,001

Afkortingen: TKV: totaal niervolume in ml, HR: hazard ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, N: aantal gebeurtenissen, pj: persoonsjaren

\* Gedefinieerd als verslechtering van de nierfunctie (aanhoudende [ $>2$  weken] vermindering van 25% in de reciproque van het serumcreatinine tijdens behandeling), medisch significante nierpijn (gedefinieerd als noodzaak aan analgetica, narcotische en antinoceptieve, radiologische of chirurgische interventies), verergerde hypertensie, en verergerde albuminurie.

\*\* Gedefinieerd als de reciproque van het serumcreatinine (mg/ml) welke een lineair verband heeft met de GFR.

### 3.2.2

#### Discussie

De evidentie voor effectiviteit van tolvaptan bij ADPKD is gebaseerd op de TEMPO 3:4 studie<sup>17</sup>. Er werd een relatieve reductie van 49% gevonden in de jaarlijkse toename van het TKV (2,8% tolvaptan versus 5,5% placebo). Het effect van tolvaptan op TKV was het grootst in het eerste jaar maar bleef behouden in het tweede en derde jaar. Daarnaast was de snelheid in afname van de nierfunctie significant lager in de tolvaptan groep dan in de placebo groep (-2,6 mg/ml/jaar, versus -3,8 mg/ml/jaar). Tenslotte nam het risico op klinische progressie significant af met 13%. Dit effect werd gedreven door een significant verlaagd risico op nierpijn en op verslechtering van de nierfunctie. Er was echter geen effect op hypertensie of albuminurie.

De studie is goed uitgevoerd met een minimaal risico op interne bias. Wel was er in de tolvaptan groep meer uitval (23%) dan in de placebo groep (13,8%) met als voornaamste reden bijwerkingen (15% tolvaptan, 4,3% placebo). In een post-hoc analyse werd vastgesteld dat patiënten in de tolvaptan groep die uitvielen t.g.v. bijwerkingen door het vochtafdrijvende effect in vergelijking tot patiënten die vanwege andere redenen uitvielen bij aanvang jonger waren (36.3 vs. 39.3 jaar,  $p=0,02$ ), met een hogere eGFR (87.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> vs. 76.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ), en een hoger percentage was vrouw (59% vs. 38%,  $p<0,01$ ). Het effect van tolvaptan bleef echter behouden na imputatie van missende data (zowel bij de aanname van missende data 'at random' en 'niet at random')<sup>19</sup>. Imputatie van missende data 'niet at random' betrof een "tipping-point analyse". In deze analyse is onderzocht hoeveel het effect van tolvaptan naar beneden bijgesteld moest worden in patiënten met missende data, zodat het statistisch significante effect ( $p<0,05$ ) van tolvaptan op het TKR en op afname van de nierfunctie verloren zou gaan. In geval van toename van het TKV was het "tipping-point" 333%. Dit betekent dat, zelfs indien er wordt aangenomen dat patiënten met missende data een 3 keer slechtere uitkomst hebben dan met placebo behandelde patiënten, het statistisch significante effect ( $p<0,05$ ) op de toename van het TKV behouden blijft. Dit zou neerkomen op een TKV groei van 40,3% over 36 maanden. Het tipping-point was 267% voor afname in de nierfunctie, wat overeenkomt met een afname in de eGFR van 16,2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ofwel een relatieve afname van 60% binnen 36 maanden. Beide scenario's zijn onwaarschijnlijk, wat duidt op een robuust effect van tolvaptan op het TKV en de nierfunctie. De invloed van missende data op het secundaire eindpunt klinische progressie blijft echter onbekend.

De volgende argumenten onderbouwen TKV als primaire surrogaat uitkomstmaat ter beoordeling van de effectiviteit van tolvaptan bij ADPKD;

1. Eindpunten die relateren aan (het ontstaan van) eindstadium nierfalen (tijd waarin CKD stadium 3 bereikt wordt, 50% toename in het serumcreatinine, niervervangende therapie, mortaliteit) zouden meer patiënten en een langere follow-up duur vergen dan praktisch haalbaar<sup>18-20</sup>.
2. De GFR is variabel tussen ADPKD patiënten die in een vroeg stadium van de ziekte zitten, en blijft lang op een normale waarde door compensatiemechanismen van gezond nierweefsel. De GFR is daarom een niet-sensitieve marker voor ADPKD progressie bij patiënten met een normale nierfunctie maar met een hoog risico op een snelle progressie<sup>15</sup>. Dit is tevens de patiënten groep die mogelijk het meeste baat heeft bij behandeling met tolvaptan. Aangenomen wordt dat tolvaptan de nierfunctie niet *herstelt* maar verdere progressie *vertraagt*.
3. Een effect van tolvaptan op toename van het TKV is plausibel wanneer uit wordt gegaan van het werkingsmechanisme.
4. Literatuur onderbouwt TKV als een marker voor progressie van ADPKD<sup>18,20</sup>.

De evidentie voor correlatie tussen TKV en mate van afname van de nierfunctie komt uit de studies van het Consortium for Radiologic Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP)<sup>18,20</sup>. Deze studies zijn uitgevoerd binnen een cohort van ADPKD patiënten (15 – 45 jaar) allen met een uitgangswaarde van de creatinine klaring  $\geq 70$  ml/min. TKV werd gemeten middels een gestandaardiseerde MRI methode. Deze studies vonden een sterke correlatie tussen TKV en het totale volume aan cysten. Een voor lengte gecorrigeerd TKV van  $\geq 600$  ml correleerde met de GFR over 8 jaar follow-up. Daarnaast werd bevestigd dat de cyste groei en de daarmee gepaarde vergroting van de nieren al in een zeer gevorderd stadium was voordat de nierfunctie afnam, en dat de toename van het TKV een continu proces is voor alle ADPKD patiënten. Na 8 jaar follow-up waren er 194 patiënten beschikbaar voor de analyse. In totaal zijn er in beide studies 441 ADPKD patiënten geïnccludeerd.

Het CRISP cohort had net als de studiepopulatie van de TEMPO 3:4 studie een verhoogd risico op progressie maar een nog relatief goed behouden nierfunctie. De gemiddelde uitgangswaarden voor TKV in CRISP vs. TEMPO 3:4 waren: 1076 ml vs. 1705 ml. De ingangseis voor de nierfunctie (geschatte creatinine klaring) in CRISP vs. TEMPO 3:4 was  $\geq 70$  ml/min vs.  $\geq 60$  ml/min. Het TKV werd in de TEMPO 3:4 studie net als in de CRISP studies middels een gevalideerde MRI methode gemeten.

In de TEMPO 3:4 studie werd ook een significante associatie tussen TKV en de eGFR gevonden. Het is echter niet bekend of TKV ook correleert met harde uitkomstmaten zoals tijd tot nierfalen of mortaliteit.

Op verzoek van de CHMP is een interim analyse aangeleverd van de nog lopende open-label extensie trial van TEMPO 3:4 (TEMPO 4:4; trial 156- 08-271) ter onderbouwing van de effectiviteit van tolvaptan na de eerste drie jaar behandeling<sup>19</sup>. In de TEMPO 4:4 studie zijn 871 patiënten geïnccludeerd uit de TEMPO 3:4 studie (tolvaptan groep 557, placebo groep 314). Inclusie criterium was het hebben afgerond van een fase I, II, of III studie met tolvaptan en een eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>22</sup>.

De studiepopulatie werd voor minimaal 24 maanden behandeld met tolvaptan in de hoogst tolereerbare dosering (maximaal 120 mg per dag).

De interim analyse toonde aan dat, ondanks de 3-maanden washout periode tussen de TEMPO 3:4 en TEMPO 4:4 studie, het beschermende effect van tolvaptan behouden bleef gedurende de 2-jarige extensie periode (afname in eGFR was significant kleiner ten opzichte van de groep die in TEMPO 3:4 met placebo behandeld was). In de patiënten die in TEMPO 3:4 behandeld waren met placebo, nam de snelheid in afname van de nierfunctie significant af na het switchen naar tolvaptan<sup>19</sup>.

Opgemerkt moet worden dat de effectiviteit van tolvaptan met name wordt ondersteund voor ADPKD patiënten in CKD stadium 1 tot 3a (eGFR  $> 45$  ml/min/1.73<sup>2</sup>) bij instellen van de behandeling, maar dat er slechts beperkte data is voor patiënten in CKD stadium 3b. In een post-hoc analyse, waarbij gestratificeerd werd naar de CKD stadia (stadium 1, 2, 3a en 3b volgens de eGFR CKD-EPI methode), was de effectiviteit van tolvaptan consistent tussen de verschillende CKD stadia<sup>19</sup>. Daarnaast nam de proportie patiënten in CKD stadium 3 of hoger sterk toe gedurende de follow-up, welke meer dan verdubbelde tussen aanvang en eind van TEMPO 3:4 (17% vs. 34% in de tolvaptan groep, 17% vs. 39% in de placebo groep). Desondanks bleef het effect van tolvaptan op het TKV en de eGFR behouden.

In de TEMPO 3:4 studie is genotypering niet uitgevoerd, waardoor het onbekend is of de effectiviteit van tolvaptan gelijk is voor patiënten met PKD1 of PKD2 ADPKD. Dit lijkt voor de dagelijkse praktijk echter (vooralsnog) niet relevant, omdat routinematige genotypering niet wordt toegepast bij het stellen van de diagnose van ADPKD en bij het inschatten van het risico op snelle progressie. Daarnaast werden alle patiënten in de tolvaptan groep behandeld met de hoogst tolereerbare dosis (max. 120 mg per dag). In een post-hoc analyse werd geobserveerd dat tolvaptan in alle doses (60 tot en met 120 mg/dag) een significante remming op toename van de TKV en op afname van de eGFR gaf. Er was echter een dosisrespons relatie m.b.t. het TKV ten gunste van de hoogste dosis ( $p=0,0496$ ), maar een dergelijke relatie werd niet geobserveerd voor het effect op de eGFR ( $p=0,89$ ).

Het significante effect van tolvaptan op het samengestelde eindpunt klinische progressie werd gedreven door een significante afname in nierpijn en op vermindering in de afname van de nierfunctie. Er was geen effect op hypertensie en albuminurie; beiden prognostische factoren voor ADPKD. Er waren echter niet veel patiënten die de uitkomst nierpijn of een 25% afname in de nierfunctie kregen wat de schatting van dit effect minder robuust maakt ( $n=44$  en  $n=113$  in de tolvaptan groep). Daarnaast kan het effect op het cardiovasculaire eindpunt "verergering van hypertensie" gemaskeerd zijn door adequaat gebruik van antihypertensiva. Het voorschrijven van antihypertensiva was geprotocolleerd, met als eerste keuze een ACE-remmer of ATII-antagonist en werd uitgevoerd op geleide van de systolische / diastolische bloeddruk. Gebruik van de overige antihypertensiva bij aanvang van de studies is weergegeven. Ook was het gebruik van één of meerdere antihypertensiva niet verschillend tussen de behandelgroepen gedurende follow-up (tolvaptan: 84,4%, placebo: 85,5%) en na voltooiing van de TEMPO 3:4 studie (tolvaptan: 82,7%, placebo: 84,3%). Onbekend blijft of dit ook het geval was voor de afzonderlijke klassen van antihypertensiva.

Tenslotte kan er discussie ontstaan over de wijze waarop patiënten met "risico op snelle progressie" in de praktijk moeten worden geselecteerd om voor behandeling met tolvaptan in aanmerking te komen. Recent is een methode ontwikkeld en gepubliceerd waarbij leeftijd en voor lengte gecorrigeerd TKV worden gecombineerd om ADPKD patiënten te classificeren voor risico op progressie. Deze methode hanteert de ellipsoïde methode middels een CT of MRI scan van de buik om het TKV te schatten, welke enkele minuten in beslag neemt en voldoende precies is om stereologie te vervangen<sup>23,24</sup>. Van groot belang is in ieder geval om leeftijd mee te nemen bij de definitie voor snelle progressie. Conform inclusiecriteria van de TEMPO 3:4 studie, en op advies van de Nederlandse federatie voor Nefrologie, wordt indien alleen leeftijd wordt meegenomen geadviseerd om een grens van 50 jaar aan te houden onder de aanname dat bij personen ouder dan 50 jaar minder snel sprake is van snelle progressie, aangezien ze in dat geval al een slechtere nierfunctie zullen hebben.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

In een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III studie gaf behandeling met tolvaptan over een periode van 3 jaar een significante remming van de toename in het TKV ten opzichte van placebo (2,8% per jaar versus 5,5% per jaar), en was ook de snelheid in afname van de nierfunctie significant lager (-2,6 mg/ml/jaar versus -3,8 mg/ml/jaar). Tenslotte was het risico op klinische progressie significant lager (-13%), wat werd gedreven door een verlaagd risico op afname van de nierfunctie en op nierpijn. Een interim-analyse van de open-label extensie studie liet zien dat het effect van tolvaptan op de nierfunctie ten minste 2 extra jaren aanblijft na de eerste 3 jaar therapie. TKV als surrogaat

uitkomstmaat werd ondersteund door de EMA, de literatuur, en ook was TKV geassocieerd met afname van de nierfunctie in de TEMPO 3:4 studie. Het effect van tolvaptan is op harde eindpunten (mortaliteit, tijd tot 50% afname in de nierfunctie) niet aangetoond maar wordt verder onderzocht in de open-label extensie studie. Daarnaast wordt de effectiviteit van tolvaptan met name ondersteund voor ADPKD patiënten in CKD stadium 1 tot 3a (eGFR > 45 ml/min/1.73<sup>2</sup>) bij instellen van de behandeling, maar is er slechts beperkte data voor patiënten in CKD stadium 3b beschikbaar. Tenslotte is niet bekend of er een verschil is in effectiviteit van tolvaptan tussen PKD1 en PKD2 ADPKD. Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie wordt geadviseerd om een leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar aan te houden.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De farmacodynamisch voorspelbare en vaakst gerapporteerde bijwerkingen van tolvaptan zijn dorst, polyurie, nocturie en pollakisurie die bij respectievelijk ongeveer 55%, 38%, 29% en 23% van de patiënten optreden. Daarnaast is tolvaptan in verband gebracht met idiosyncratische verhogingen van alanine- en aspartaataminotransferase (ALAT en ASAT) in bloed met af en toe gevallen van gelijktijdige verhogingen van het totale bilirubinegehalte (BT)<sup>16</sup>.

Ongunstige effecten werden in de TEMPO 3:4 studie gerapporteerd bij 97,9% van de patiënten in de tolvaptan groep en bij 97,1% patiënten in de placebo groep<sup>17</sup>. Ongunstige effecten leidden tot het staken van de behandeling bij 15% van de patiënten behandeld met tolvaptan en bij 4% van de patiënten behandeld met placebo. De meest frequente oorzaken die leidden tot staken waren polyurie, nocturie, pollakurie, dorst, moeheid en abnormale leverfunctie. Pijn in de flank of in de nieren werd minder vaak gerapporteerd in de tolvaptan groep (28%) dan in de placebo groep (37%) en was vaak minder ernstig (Tabel 2)<sup>17,19</sup>.

In de tolvaptan groep ontwikkelde 4,9% een verhoging in de bloedspiegel van ALAT van > 2,5 x ULN. Dit percentage lag op 1,2% in de placebo groep. Minder patiënten in de tolvaptan groep dan in de placebo groep ontwikkelde een verhoogde bilirubine spiegel (0,9% versus 1,9%), gedefinieerd als een waarde > 1,5 x ULN<sup>17</sup>.

Een onafhankelijk, geblindeerd, expert comité heeft de gevallen waarin verhoogde leverfunctiewaarden optraden *post-hoc* beoordeeld op ernst. Twee patiënten uit de tolvaptan groep voldeden aan criteria voor potentieel ernstige leverbeschadiging (ALAT/ASAT > 3x ULN en bilirubine > 2x ULN, bilirubine verhoogd binnen 30 dagen na verhoging ALAT/ASAT, geen bewijs voor cholesterase, exclusie van andere oorzaken voor leverschade). In de placebo groep voldeed geen van de patiënten aan deze criteria<sup>19</sup>.

Analyse van alle leverfunctieafwijkingen van patiënten in de open-label extensie trial leverde nog één extra patiënt op die voldeed aan de criteria voor potentieel ernstige leverfunctieschade.

De leverfunctieafwijkingen kwamen voor na 3 tot 15 maanden behandeling met tolvaptan, waarbij de verhoging in ALAT/ASAT levels reversibel was na staken van de behandeling. Geen van de patiënten ontwikkelden leverfalen, moest een levertransplantatie ondergaan, of overleed aan de gevolgen van leverbeschadiging. Twee patiënten ontwikkelden opnieuw verhoogde ALAT/ASAT spiegels na herstarten met tolvaptan.

Er zijn geen aanwijzingen voor een dosisrespons relatie<sup>19</sup>.

Tabel 2: Meest frequente ( $\geq 10\%$ ) en ernstige ongunstige effecten van tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg bij patiënten met ADPKD

	<i>Tolvaptan (n=961)</i>	<i>Best ondersteunende zorg (n=483)</i>
Meest frequent ( $\geq 10\%$ ); N (%)		
Dorst	531 (55)	99 (21)
Polyurie	368 (38)	83 (17)
Nocturie	280 (29)	63 (13)
Hoofdpijn	240 (25)	120 (25)
Pollakisurie	223 (23)	26 (5)
Droge mond	154 (16)	59 (12)
Diarree	128 (13)	53 (11)
Moeheid	131 (14)	47 (10)
Duizeligheid	109 (11)	42 (9)
Polydipsie	100 (10)	17 (4)
Hypertensie	309 (32)	174 (36)
Nierpijn	259 (27)	169 (35)
Verkoudheid	210 (22)	111 (23)
Rugpijn	132 (14)	88 (18)
Verhoogd creatinine level	135 (14)	71 (15)
Misselijkheid	98 (10)	57 (12)
Ernstig		
Idiosyncratische hepatische toxiciteit*; N (%)	2 (0,2)	0 (0)

\* ALAT/ASAT > 3x ULN en bilirubine > 2x ULN, bilirubine verhoogd binnen 30 dagen na verhoging ALAT/ASAT, geen bewijs voor cholesterase, exclusie van andere oorzaken voor leverschade



### 3.3.2

#### *Discussie*

Tolvaptan werd over het algemeen goed verdragen. De meeste ongunstige effecten zijn te verklaren aan de hand van het werkingsmechanisme. Er was echter meer uitval t.g.v. ongunstige effecten in de tolvaptan groep (15%) dan in de placebo groep (4%). Dit werd hoofdzakelijk veroorzaakt door het vochtafdrijvende effect van tolvaptan (polyurie, nocturie, pollakurie, dorst, droge mond). Er trad echter wel minder vaak nierpijn op, wat is gerelateerd aan het ziekte beeld van ADPKD, in de tolvaptan groep dan in de placebo groep.

Het meest ernstige ongunstige effect, bij behandeling van ADPKD patiënten met tolvaptan, is idiosyncratische hepatische toxiciteit. Verhoging van leverfunctiewaarden (ALAT > 2.5 x ULN) kwam bij 4,9% van de tolvaptan groep voor i.t.t. 1,2% in de placebo groep<sup>17</sup>. Een post-hoc beoordeling door een onafhankelijke, geblindeerd, expert comité liet zien dat er 2 gevallen in de tolvaptan groep waren met potentieel ernstige leverfunctieschade en 0 in de placebo groep. Tijd tot ontstaan van leverfunctieafwijkingen was 3 – 15 maanden, waarbij de verhoging in ALAT/ASAT spiegels reversibel was na staken van de behandeling. Er zijn geen gevallen bekend van leverfalen, levertransplantatie of overlijden t.g.v. leverbeschadiging<sup>19</sup>.

Analyse van alle gevallen van leverfunctiestoornissen t.g.v. behandeling met tolvaptan, ook afkomstig uit studies waarbij tolvaptan werd ingezet bij andere indicaties, leert dat het effect op de leverfunctie specifiek is voor de ADPKD populatie<sup>19</sup>.

Daarnaast is er geen dosisrespons relatie aangetoond voor behandeling met tolvaptan en het ontstaan van leverfunctiestoornissen bij ADPKD. Kanttekening hierbij is het beperkte aantal gevallen met een leverfunctiestoornis, wat een dosisrespons relatie niet met zekerheid uitsluit. Mogelijk speelt een genetische of immunologische oorzaak een rol. Daarnaast speelt de pathofysiologie van ADPKD mogelijk een rol waarbij levercysten frequent voorkomen. Op dit moment is het niet mogelijk om een specifieke subgroep te identificeren met een hoog risico op hepatische toxiciteit.

Om het risico op idiosyncratische hepatische toxiciteit te verkleinen moet het bloedbeeld getest worden op lever transaminases en bilirubine gedurende elke maand na start met tolvaptan gedurende de eerste 18 maanden<sup>16</sup>. Daarna moet het bloedbeeld om de drie maanden worden getest. Naast de eis op frequente bloedbeeldcontrole staan in de SmPC stopregels omschreven voor patiënten met verhoogde leverenzymen of die andere tekenen of symptomen van leverbeschadiging vertonen. De EMA duidde het risico op idiosyncratische hepatische toxiciteit als acceptabel bij implementatie van bovengenoemde eisen zoals vermeld in de SmPC<sup>16,19</sup>.

### 3.3.3

#### *Conclusie*

Tolvaptan heeft een acceptabel bijwerkingenprofiel, welke wordt gekenmerkt door het vochtafdrijvende effect (polyurie, nocturie, pollakurie, dorst, droge mond). In de TEMPO 3:4 studie staakte 15% van de patiënten met tolvaptan vanwege de ongunstige effecten, in vergelijking tot 4% in de placebo groep. Daarnaast is er een klein risico op ernstige idiosyncratische hepatische toxiciteit.

### 3.4 Ervaring

Tabel 3. Ervaring met tolvaptan

	<i>Tolvaptan</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

De ervaring met Tolvaptan is beperkt zoals weergegeven in Tabel 3.

### 3.5 Toepasbaarheid<sup>16</sup>

#### *Contra-indicaties*

Verhoogde leverenzym waarden en/of tekenen of symptomen van leverletsel, volumedeletie, hypernatriemie. Patiënten die geen dorst kunnen voelen of die niet op dorst reageren, zwangerschap, borstvoeding.

#### *Specifieke groepen*

##### Patiënten met CKD stadium 3

Gegevens voor patiënten in CKD stadium 3 zijn beperkter dan voor patiënten in stadium 1 of 2.

##### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis.

##### Kinderen en ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan bij kinderen en ouderen is niet onderzocht.

#### *Interacties*

##### Cyp3A4-interacties

Een dosisverlaging van tolvaptan is aanbevolen indien matige of sterke Cyp3A4-remmers worden gebruikt. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met krachtige Cyp3A4-inductoren moet worden vermeden.

##### Geneesmiddelen die de natrium concentratie in serum verhogen

Gelijktijdig gebruik van tolvaptan met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum doen stijgen, kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van hypernatriemie.

##### Diuretica

Tolvaptan is niet uitgebreid onderzocht in combinatie met diuretica. Als dehydratie of nierdysfunctie optreedt, moeten de nodige maatregelen worden genomen. Die bestaan uit de noodzaak van onderbreking of vermindering van de dosis tolvaptan en/of diuretica, meer vloeistofinname, andere mogelijke oorzaken van nierdysfunctie of dehydratatie beoordelen en behandelen.

##### Vasopressineanalogen

Het effect van vasopressineanalogen (desmopressine) kan verzwakt zijn bij patiënten die dergelijke analogen gebruiken om bloedingen te voorkomen of onder

controle te brengen.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Controle van de leverfunctie is noodzakelijk gedurende 18 maanden maandelijks in het begin van de behandeling en daarna met regelmatige tussenposen van 3 maanden. Gelijktijdige monitoring van symptomen die kunnen duiden op leverletsel (vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, klachten in de rechterbovenbuik, braken, koorts, uitslag, pruritus, dondere urine of geelzucht) wordt aanbevolen.

De volumestatus van dient goed in de gaten te worden gehouden. Daarnaast dient ook de elektrolytenbalans in de gaten te worden gehouden vanwege een mogelijke toename in serum natriumspiegels. Hiertoe dienen serum creatinine en de elektrolytenbalans bepaald te worden voorafgaand en na aanvang van de behandeling met tolvaptan. Bij langdurige behandeling dient de elektrolytenbalans elke drie maanden bepaald te worden.

#### *Overig*

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van tolvaptan.

### 3.5.1

#### *Conclusie*

Tolvapan kan bij de meeste patiënten conform de geregistreerde indicatie gebruikt worden. Wel dient voldaan te worden aan een aantal belangrijke voorzorgsmaatregelen en dienen regelmatig controles uitgevoerd te worden. Dit houdt in dat de leverfunctie (ALAT/ASAT, bilirubine) elke maand gedurende 18 maanden na aanvang van de behandeling moet worden gecontroleerd, en vervolgens om de drie maanden. Ook moet de elektrolytenbalans bij langdurige behandeling om de drie maanden worden gecontroleerd. Tenslotte kent tolvaptan een aantal interacties, waarbij met name combinatie met sterkte Cyp3A4-inductoren moet worden vermeden.

## 3.6

### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van tolvaptan is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg

	<i>Tolvaptan</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Twee maal daags 1 tablet, gesplitst in een ochtenddosis en een avonddosis

#### *Discussie en conclusie*

Aankankelijk moet tolvaptan tweemaal daags in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg worden toegediend (45 mg ten minste 30 minuten vóór het ontbijt, 15 mg 8 uur later met/zonder voedsel).

Vervolgens omhoog titreren tot een schema met een gesplitste dosis van 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag, en daarna tot een schema met een gesplitste dosis van 120 mg (90 mg + 30 mg) per dag. Titreren dient op geleide van verdraagbaarheid te gebeuren, met een tussenperiode van tenminste één week tussen titraties in<sup>16</sup>.

De ochtenddosis is hoger dan de avonddosis waardoor de vochtafdrijving gerelateerde gevolgen gedurende de nacht zo veel mogelijk beperkt worden. De

vochtafdrijvende werking en ook de aan de behandeling gerelateerde voorzorgen, zoals het drinken van voldoende water, kunnen leiden tot enig ongemak.

### 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

In een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III studie (TEMPO 3:4) gaf behandeling met tolvaptan over een periode van 3 jaar een significante remming van de toename in het TKV ten opzichte van placebo (2,8% per jaar versus 5,5% per jaar), en was ook de snelheid in afname van de nierfunctie significant lager (-2,6 mg/ml/jaar versus -3,8 mg/ml/jaar). Tenslotte was het risico op klinische progressie significant lager (-13%), wat werd gedreven door een verlaagd risico op afname van de nierfunctie en op nierpijn. Een interim-analyse van de open-label extensie studie (TEMPO 4:4) liet zien dat het effect van tolvaptan op de nierfunctie ten minste 2 extra jaren aanblijft na de eerste 3 jaar therapie. TKV als surrogaat uitkomstmaat werd ondersteund door de EMA, de literatuur, en ook was TKV geassocieerd met afname van de nierfunctie in de TEMPO 3:4 studie. Het effect van tolvaptan is op harde eindpunten (mortaliteit, tijd tot 50% afname in de nierfunctie, tijd tot nierfalen) niet aangetoond maar wordt verder onderzocht in de open-label extensie studie. Daarnaast wordt de effectiviteit van tolvaptan met name ondersteund voor ADPKD patiënten in CKD stadium 1 tot 3a (eGFR > 45 ml/min/1.73<sup>2</sup>) bij instellen van de behandeling, maar is er slechts beperkte data voor patiënten in CKD stadium 3b beschikbaar. Tenslotte is niet bekend of er een verschil is in effectiviteit van tolvaptan tussen PKD1 en PKD2 ADPKD.

Tolvaptan heeft een acceptabel bijwerkingenprofiel, welke wordt gekenmerkt door het vochtafdrijvende effect (polyurie, nocturie, pollakurie, dorst, droge mond). In de TEMPO 3:4 studie staaakte 15% van de patiënten met tolvaptan vanwege de ongunstige effecten, in vergelijking tot 4% in de placebo groep. Daarnaast is er een klein risico op ernstige idiosyncratische hepatische toxiciteit. Frequentie bloedbeeld controle op ALAT/ASAT is geïndiceerd gedurende elke maand gedurende de eerste 18 maanden, en daarna om de 3 maanden. Tevens dient de elektrolytenbalans om de 3 maanden te worden gecontroleerd bij langdurige behandeling.

De afweging van de effectiviteit t.o.v. de ongunstige effecten resulteert in een therapeutische meerwaarde van tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Hierbij wordt opgemerkt dat de evidentie bij CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) gering is. Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie wordt geadviseerd om een leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar aan te houden.

## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

N.v.t.

### 4.2 Nieuw advies

Tolvaptan is geïndiceerd voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Hierbij wordt opgemerkt dat de evidentie bij CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) gering is. Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie wordt geadviseerd om een leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar aan te houden.

Dit middel dient alleen te worden voorgeschreven door artsen met expertise en ervaring in het behandelen van patiënten met ADPKD en die ervaring opbouwen met tolvaptan. Bloedbeeld controle op ALAT/ASAT en bilirubine is geïndiceerd gedurende elke maand gedurende de eerste 18 maanden, en daarna om de 3 maanden. Tevens dient de elektrolytenbalans om de 3 maanden te worden gecontroleerd bij langdurige behandeling.



## 5 Literatuur

1. European ADPKD Forum. Translating science into policy to improve ADPKD care in Europe. A report by the European ADPKD Forum. January 2015. URL: [www.pkdinternational.org/EAF ADPKD Policy Report 2015](http://www.pkdinternational.org/EAF_ADPKD_Policy_Report_2015), assessed September 2015.
2. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85.
3. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004;17:1029-1034
4. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 StudyGroup. *Lancet* 1999; 353: 103-107
5. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-639
6. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-342
7. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival analyses of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; Suppl 4:iv15-25.
8. Shaw C, Simms RJ, Pitcher D, et al. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1910-1918.
9. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnosis criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1994; 343:824-827.
10. EMA, London; 12-09-2013; Public summary of opinion on orphan designation; Tolvaptan for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. URL; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2013/09/WC500149378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/09/WC500149378.pdf); assessed September 2015.
11. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1824-1833.
12. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; Epub ahead of print. DOI: 10.1038/nrneph.2015.128
13. Ars E, Bernis G, Martínez V, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:iv95-iv105.
14. Clinical Guidelines for Polycystic Kidney Disease 2014 Advisory Committee. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. July 2015. URL; [http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/PKD\\_eng.pdf](http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/PKD_eng.pdf); assessed September 2015.
15. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2015; 88:17-27.
16. Samenvatting van de productkenmerken Tolvaptan, 2015.

17. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEJM* 2012; 367:2407-18.
18. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *NEJM* 2006; 354:2122-2130.
19. EMA, European Public Assessment Report (EPAR) Jinarc, 2015.
20. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:479-486.
21. CHMP, Draft guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. EMA/CHMP/355988/2014, 2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500169469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169469.pdf), assessed August 2015.
22. Clinicaltrials.gov, Open-label tolvaptan study in subjects with ADPKD (TEMPO 4/4). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01214421?term=tolvaptan+AND+ADPKD&rank=1>, assessed September 2014.
23. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:160-172.
24. Spithoven EM, van Gastel MDA, Messchendorp AL, et al. Estimation of Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2015; Jul 30. doi:10.1053/j.ajkd.2015.06.017 [Epub ahead of print].



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Torres VE, 2012 <sup>17</sup>	Fase 3, 3-jarige, multicenter, dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT 'TEMPO 3:4' [ITT]	1445 (961 Tolvaptan, 484 placebo)	Patiënten met ADPKD 18-50 jaar: met TKV $\geq 750$ ml en geschat creatinine klaring $\geq 60$ ml	Tolvaptan (60-120 mg/dag) Vs Placebo	Primair: Jaarlijkse snelheid van toename in het TKV Secundair: Tijd tot klinische progressie (verslechtering nierfunctie, nierpijn, hypertensie, albuminurie), snelheid van afname nierfunctie, bijwerkingen
Open-label extensie studie <sup>22</sup>	Multicenter, non-randomized, open-label, parallel studie 'TEMPO 4:4'	976 (waarvan 871 patiënten uit TEMPO 3:4)	Patiënten die een fase I, II of III studie met tolvaptan voltooid hebben, inclusief TEMPO 3:4, en die een eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> hadden.	Tolvaptan (60-120 mg/dag)	Primair: Jaarlijkse snelheid van toename in het TKV Secundair: helling van TKV, helling van eGFR (geschat middels CKD-EPI methode), verandering in eGFR

Afkortingen: RCT: randomised controlled clinical trial, ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate (via creatinine clearance), ITT: intenstion-to-treat, TKV: total kidney volume

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Chapman AB, et al. 2005	Fase IIb pilot studie, abstract
Grantham JJ, et al. 2005	Abstract

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken Tolvaptan
EMA	2015	European Public Assessment Report (EPAR) Tolvaptan
KDIGO	2015	Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference
JSN	2014	Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014
Ars, et al. <sup>13</sup>	2014	Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease

Farmaco-Economisch rapport voor tolvaptan  
(Jinarc®) bij de vertraging van progressie  
cyste ontwikkeling en nierinsufficiëntie bij  
ADPKD

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        14 december 2015  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015011222
Volgnummer	2015109239
Contactpersoon	mw. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Otsuka



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Inleiding—9</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—9
1.3	Epidemiologie—10
1.4	Ziektebelasting—10
1.5	Onderzoeksvraag—11
<b>2</b>	<b>Methoden—13</b>
2.1	Literatuurstudie—13
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—15
2.3	Analyse techniek—15
2.4	Inputgegevens—19
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—37
<b>3</b>	<b>Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—45</b>
3.1	Incrementele en totale effecten—45
3.2	Incrementele en totale kosten—45
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—49
3.4	Gevoeligheidsanalyses—49
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—55</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur—57</b>





## Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van tolvaptan (Jinarc®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Tolvaptan (Jinarc®) is geïndiceerd voor de behandeling van het vertragen van progressie van cyste ontwikkeling en nierinsufficiëntie bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van ADPKD bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Hierbij wordt opgemerkt dat de evidentie bij CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) gering is. Indien alleen leeftijd wordt meegenomen bij de definitie van snelle progressie wordt geadviseerd om een leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar aan te houden.

Het Zorginstituut is na advisering door de WAR tot de volgende conclusies gekomen over de kosteneffectiviteit van dit geneesmiddel.

### **Economische Evaluatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een patient-level, fixed-time incremental micro-simulatie model. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 80 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De fabrikant rapporteert een gemiddelde gezondheid van 21,3 QALY per patiënt door inzet van tolvaptan. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,73 QALY per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg. Uit het model blijkt verder dat patiënten gemiddeld 13 jaar met tolvaptan behandeld worden, dus de tijd vanaf start met behandelen tot aan CKD stadium 5 (eindstadium nierfalen). Patiënten die behandeld worden met tolvaptan zitten langer in CKD stadia 2-4 en minder jaren in het eindstadium nierfalen (ESRD) dan patiënten die best ondersteunende zorg krijgen.

### **Kosten**

In het model zijn directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde totale direct medische kosten per patiënt met tolvaptan behandeling bedragen volgens de fabrikant € 427.000. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt (medisch en niet-medisch) bedragen € 138.000 ten opzichte van

de kosten bij best ondersteunende zorg.

### **Kosteneffectiviteit**

De fabrikant rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €89.520 per LYG en van €80.079 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg. Als echter alleen de directe medische kosten worden meegenomen (en productiviteitskosten buiten beschouwing blijven) resulteert een ICER van €105.163 per QALY.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans, dat tolvaptan kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van €80.000/QALY 50% is.

### **Eindconclusie**

De aanvrager claimt dat behandeling met tolvaptan een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ADPKD bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. De aanvrager rapporteert een deterministische ICER van €80.079 per QALY en verwacht dat bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is 50% bedraagt.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van ADPKD bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- Er lijken grote verschillen te bestaan tussen de Nederlandse en de Engelse kosteneffectiviteitsanalyse wat betreft het totale aantal levensjaren in beide behandelarmen. De fabrikant verklaart dit vooral door de veel hogere kansen op transplantaties in Nederland (gebaseerd op Zweedse data) dan in Engeland. De invloed hiervan op de uiteindelijke ICER wordt niet inzichtelijk gemaakt door de fabrikant en de vraag is hoe realistisch de Zweedse transplantatiegegevens zijn voor de Nederlandse situatie. Een factor die van grote invloed is op dit verschil in uitkomsten tussen de Nederlandse en Engelse beoordeling is het verschil in disconteringspercentage voor effecten (1,5% versus 3,5%). Daarnaast noemt de fabrikant nog enkele andere factoren die van invloed kunnen zijn op het verschil tussen de Nederlandse en Engelse beoordeling maar daarbij worden geen cijfers gegeven (denk aan factoren als overlevingskansen na een transplantatie en overlevingskansen na dialyse). Het is dus lastig in te schatten in hoeverre de gebruikte inputgegevens representatief zijn voor de Nederlandse situatie en betere onderbouwing daarvan is noodzakelijk.
- Er zijn verschillende methodieken beschikbaar voor het meten van eGFR. In de base case analyse wordt nu uitgegaan van de serum creatinine (reciproke) methodiek. Het effect van behandeling met tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg wordt met gebruik van deze methodiek geschat op jaarlijks 31,6% minder nierfunctie afname. Als er echter een andere methodiek wordt aangehouden, de zogenaamde CKD-EPI methodiek (26,1% minder nierfunctie afname) dan heeft dat invloed op de kosteneffectiviteit. De fabrikant moet daarom goed onderbouwen waarom er in de base case analyse voor de serum creatinine methodiek wordt gekozen en moet nagaan wat er in de Nederlandse klinische praktijk de meest geëigende methode is.
- Veel transitiekansen zijn gebaseerd op buitenlandse data (o.a. transplantatiekansen, sterftetekansen na dialyse en na transplantatie) en het is onduidelijk in hoeverre die kansen van toepassing zijn op de Nederlandse situatie.

Deze gegevens moeten beter onderbouwd worden, bijvoorbeeld door de consultatie van Nederlandse klinische experts.

- Het discontinueringspercentage na 4 jaar behandelen lijkt aan de lage kant en moet naar boven bijgesteld worden
- de sterftcijfers van patiënten in de CKD1-4 stadia worden nu gelijk gesteld aan de sterftcijfers van de algemene Nederlandse bevolking. De plausibiliteit van deze aanname moet geverifieerd worden bij Nederlandse klinische experts.
- de gebruikte disutiliteiten voor CKD stadia, nierpijn en transplantaties zijn gebaseerd op buitenlandse data, dus het is niet duidelijk in hoeverre dit representatief is voor de Nederlandse situatie.
- Gegevens over zorggebruik zijn niet afkomstig van Nederlandse bronnen, maar van 6 andere Europese landen. De aan het zorggebruik gerelateerde kostengegevens zijn wel afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen. De beroepsgroep geeft aan dat er bij tolvaptanbehandeling rekening gehouden moet worden met een toename in het aantal polikliniekbezoeken in verband met maandelijkse controle van de leverenzymen gedurende de eerste 18 maanden van behandeling. Het wordt niet duidelijk uit de zorggebruikgegevens of hiermee rekening gehouden is.
- Er bestaat onzekerheid over de manier waarop de productiviteitsdata zijn geschat. Deze zijn afkomstig van een Noorse patiëntenpopulatie, maar de gerelateerde salarissen en werkgelegenheidsgegevens zijn wel op Nederland gebaseerd. De Noorse studie ontbreekt dus deze gegevens kunnen niet geverifieerd worden. De gebruikte Nederlandse salarissen lijken aan de hoge kant, Zorginstituut Nederland vraagt zich af of dit fulltime salarissen zijn en of ook rekening gehouden is met percentages parttimers. Verder is er gebruik gemaakt van de human capital methode om de productiviteitskosten te schatten, Zorginstituut Nederland wil deze kosten geschat zien op basis van de frictiekosten methode, want nu lijken de productiviteitsbesparingen door tolvaptan behandeling (die van grote invloed zijn op de ICER) overschat te worden.

Zorginstituut Nederland concludeert, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad, dat er door alle onzekerheden in de inputgegevens en aannames geen betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over de kosteneffectiviteit van tolvaptan in de Nederlandse situatie. Zo lijken er een aantal aannames van grote invloed op de ICER: lange termijn effecten van tolvaptan, exclusie van productiviteitskosten, toegepaste methodiek van nierfunctie bepaling, gebruikte kansen op transplantatie. Daarnaast zijn er nog een aantal aannames die een kleine invloed hebben maar als deze samen in de base-case analyse toegepast zouden worden toch een grote invloed zouden kunnen hebben (disutiliteit voor tolvaptan behandeling, verhoging sterftcijfer in CKD1-4, verhoging discontinueringspercentage na 4 jaar). De inputgegevens en aannames die nu zijn gebruikt voor de base case analyse zijn niet voldoende onderbouwd voor de Nederlandse klinische praktijk en verwacht wordt dat de kosteneffectiviteit voor de Nederlandse situatie ongunstiger zal zijn dan zoals geschat door de fabrikant.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 december 2015.*



## 1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van tolvaptan (Jinarc®) voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de vergoeding van tolvaptan (Jinarc®) middels het basispakket te komen.

### 1.1 **Geregistreeerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor tolvaptan (Jinarc®). De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: "Het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont<sup>1</sup>."

### 1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) is een chronische aandoening welke wordt gekarakteriseerd door vorming van cysten in beide nieren. Het is een erfelijke aandoening welke wordt veroorzaakt door een mutatie in het PKD1 of PKD2 gen in respectievelijk 85% en 15% van de gevallen<sup>2</sup>. ADPKD kent een progressief beloop met een toename van de omvang en van het aantal cysten. Cysten kunnen ook op andere plekken in het lichaam ontstaan, voornamelijk in de lever maar ook in de pancreas, hersenen of in arteriële bloedvaten. ADPKD resulteert in een vergroting van de nieren en is een belangrijke oorzaak van chronische nierziekte (CKD stadium 1 - 4) en eindstadium nierfalen (CKD stadium 5)<sup>3</sup> (zie Tabel 1).

Tabel 1 Stadia van chronische nierschade zoals gedefinieerd in de Amerikaanse K/DOQI-richtlijnen

Stadium	eGFR
1	≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> én persisterende (micro)-albuminurie of persisterende en specifieke sedimentafwijkingen
2	60 tot 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> én persisterende (micro)-albuminurie of persisterende en specifieke sedimentafwijkingen
3	30 tot 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
4	15 tot 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
5	< 15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

Het klinische beeld van ADPKD is afhankelijk van de mate van progressie. Cystevorming treedt op vanaf jonge leeftijd, maar symptomen van de ziekte kunnen lang onopgemerkt blijven. Dit komt doordat de nierfunctie voor een lange tijd, vaak drie tot vijf decennia, intact blijft door compensatie van de nierfunctie door hyperfiltratie van gezond nierweefsel. Naarmate er zich meer en grotere cysten vormen kunnen de volgende symptomen ontstaan; (buik)pijn, infectie van de nieren of urinewegen, bloed in de urine, en het ontstaan van nierstenen. Hypertensie ontstaat vaak al tijdens de jeugd en treft 50% van de adolescenten met ADPKD, wat stijgt tot 100% in patiënten die eindstadium nierfalen ontwikkelen<sup>4</sup>. Ongeveer 70% van de ADPKD patiënten krijgt eindstadium nierfalen<sup>5-8</sup>. De gemiddelde leeftijd waarop dit optreedt, is afhankelijk van het genotype en is 54 jaar voor PKD1 ADPKD en 74 jaar voor PKD2 ADPKD<sup>8,9</sup>.

De diagnose ADPKD wordt gesteld door detectie van cysten door middel van ultrasonografie of magnetic resonance imaging (MRI). Criteria voor de diagnose ADPKD voor patiënten met een familiale ADPKD historie zijn; twee unilaterale of bilaterale cysten bij een leeftijd jonger dan 30 jaar, minstens twee cysten in elke nier in patiënten tussen 30 – 59 jaar, of minstens vier cysten in elke nier in patiënten van 60 jaar of ouder<sup>10</sup>. Voor patiënten zonder familiale ADPKD historie maar die 10 of meer cysten hebben moeten andere niercyste aandoeningen eerst worden uitgesloten aan de hand van radiologische en klinische eigenschappen.

### 1.3 Epidemiologie

Incidentie en prevalentie cijfers voor ADPKD zijn niet bekend voor Nederland. In de Europese Unie is de prevalentie van ADPKD geschat op 4 per 10,000 inwoners<sup>10</sup>. De prevalentie van ADPKD verantwoordelijk voor een niertransplantatie of nierdialyse is wel voor Nederland bekend; 80.2 per miljoen inwoners over de periode 2006-2010<sup>7</sup>. De prevalentie van niertransplantatie of nierdialyse t.g.v. ADPKD apart is respectievelijk 53.4 en 26.8 per miljoen inwoners<sup>7</sup>.

Het 1-jaars incidentie cijfer voor ontstaan van eindstadium nierfalen door ADPKD is geschat tussen 6.0 en 7.8 per miljoen inwoners binnen Europa in 1998-1999<sup>11</sup>.

### 1.4 Ziektebelasting

ADPKD is een ernstige progressieve aandoening, welke in de meeste gevallen (70%) op relatief jonge leeftijd resulteert in eindstadium nierfalen (CKD stadium 5). Tien procent van alle uitgevoerde niertransplantaties en dialyses is te wijten aan ADPKD<sup>8</sup>. Binnen twee jaar na nier vervangende therapie overlijdt 10% van de ADPKD patiënten<sup>8</sup>. Ook het risico op cardiovasculaire aandoeningen is verhoogd. Een aneurysma in de hersenen komt, op een gemiddelde leeftijd van 39 jaar, voor bij 25% en 10% van de ADPKD patiënten met respectievelijk een positieve en negatieve familiale aneurysma historie<sup>11</sup>. Deze aneurysma's resulteren in meer dan 50% van de gevallen in ernstige morbiditeit en mortaliteit<sup>8</sup>. Daarnaast komt acute of chronische pijn frequent voor. Dagelijkse of constante pijn in de rug komt bij tweederde van de patiënten voor en een kwart heeft last van constante pijn in de buik<sup>2</sup>. Tenslotte komen angst en depressie vaak voor<sup>2</sup>, mede door het progressieve beloop waarvoor nog geen preventieve behandeling bestaat. Er bestaat geen 'Global Burden of Disease' waarde van de WHO specifiek voor ADPKD.

Wel bestaat er een score van 0,105 (95% BI: 0.069-0.154) voor CKD4 patiënten. De score is 0,027 (95% BI: 0.015-0.043) voor patiënten met ESRD die een transplantatie hebben ondergaan en 0,573 (95% BI: 0.397-0.749) voor patiënten met ESRD die dialyse ondergaan. Aangezien het een erg progressieve ziekte betreft is de ziektelast dus sterk afhankelijk van het ziektestadium waarin de patiënt zich bevindt.

#### *Berekening ziektelast*

De ziektelast is een parameter die varieert tussen de 0 (geheel afwezig) en 1 (dood). Deze kan in het geval van de geïndiceerde populatie bij ADPKD als volgt worden berekend. Er wordt uitgegaan van de proportional shortfall (PS) methode, waarin de ziektelast wordt bepaald door de jaren die men nog leeft met de ziekte te delen door het aantal jaren dat men zonder ziekte nog zou leven, gecorrigeerd voor kwaliteit van leven. De berekening is als volgt:

$$PS = \frac{\text{Ziektegerelateerde verloren QALYs}}{\text{Verwachte resterende QALYs zonder ziekte}}$$

In de berekening van de ziektelast wordt uitgegaan van de volgende aannames:

- 1) gemiddelde leeftijd bij diagnose is 39 jaar
- 2) aantal QALYs met aandoening en zonder behandeling: 24,28
- 3) aantal QALYs zonder de aandoening:  $(80-39) \cdot 0,85$  (gemiddelde QoL)=34,85

Uitgaande van deze aannames wordt de ziektelast  $24,28 / 34,85 = 0,7$ .

De ziektelast voor deze aandoening valt tussen de 0,03 (GBD waarde ESRD patiënten en getransplanteerd) en 0,7, en is sterk afhankelijk van het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Deze range is zo breed aangezien het een progressieve ziekte betreft. Bij een dergelijke ziektelast acht de WAR €80.000 per QALY een relevante referentiewaarde voor het beoordelen van de kosteneffectiviteit van een interventie.

## **1.5**

### **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van tolvaptan (Jinarc®) in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in tolvaptan (Jinarc®) in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van tolvaptan (Jinarc®) ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.





## 2 Methoden

### 2.1 Literatuurstudie

Voor het grootste deel van de inputdata in de FE analyse zijn de data uit de pivotal TEMPO 3:4 studie en de extensie studie TEMPO 4:4 gebruikt.<sup>12,13</sup> Verder heeft de fabrikant voor aannames omtrent de inputparameters gebruik gemaakt van verschillende andere peer reviewed artikelen.

De fabrikant heeft in 2015 een literatuuronderzoek uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane, om relevante kosteneffectiviteitsstudies te zoeken. De fabrikant vond een relevante andere kosteneffectiviteitsstudie (Erikson, 2013).<sup>14</sup> In deze kosteneffectiviteitsstudie werden de TEMPO 3:4 resultaten geëxtrapoleerd naar de lange termijn voor de VS met behulp van een Markovmodel. De base case resultaten van deze studie lieten met tolvaptan een vertraging zien naar de ontwikkeling van ESRD van 6,5 jaar (mediaan) en 2,6 gewonnen levensjaren ten opzichte van best ondersteunende zorg (BSC). De ICER werd geschat op \$744.100 per QALY (circa € 662.000 per QALY). Bij een nieuwe zoekactie in PubMed door het Zorginstituut werden geen andere kosteneffectiviteitsstudies gevonden. De fabrikant geeft aan dat de ICER van de studie uit de VS zo hoog is omdat de prijs van tolvaptan die in het model gebruikt is vele malen hoger is dan die in Nederland. Daarnaast vinden ze het gebruik van een Markovmodel in deze heterogene patiëntenpopulatie niet geschikt. Er is ook een beoordeling van tolvaptan gedaan in Engeland door NICE<sup>15</sup>, in Schotland wordt tolvaptan momenteel beoordeeld door SMC (verwachte publicatie in het voorjaar 2016) en in Canada door CDR. De beoordeling door NICE is ook niet direct meegenomen in deze beoordeling maar is gebruikt als achtergrond document, omdat het hetzelfde model beschrijft als dat gebruikt is in de in dit rapport beschreven kosteneffectiviteitsanalyse. De NICE concludeerde een ICER van £34.733 per QALY zoals aangeleverd door de fabrikant. Echter de door NICE geprefereerde base case analyse na allerlei noodzakelijk geachte aanpassingen in inputparameters en aannames resulteerde in een ICER van £64.515 per QALY.

Tabel 1 geeft weer welke klinische studies zijn gebruikt in onderliggende kosteneffectiviteitsanalyse.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>
Torres VE, 2012 <sup>12</sup>	Fase 3, 3-jarige, multicenter, dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT 'TEMPO 3:4' [ITT]	1445 (961 Tolvaptan, 484 placebo)	Patiënten met ADPKD 18-50 jaar: met TKV $\geq$ 750 ml en geschat creatinine klaring $\geq$ 60 ml	Tolvaptan (60-120 mg/dag) Vs Placebo	Primair: Jaarlijkse groeisnelheid van TKV Secundair: Tijd tot klinische progressie (verslechtering nierfunctie, nierpijn, hypertensie, albuminurie), snelheid van afname nierfunctie, bijwerkingen
Open-label extensie studie <sup>13</sup>	Multicenter, non-randomized, open-label, parallel studie 'TEMPO 4:4'	976 (waarvan 871 patiënten uit TEMPO 3:4)	Patiënten die een fase I, II of III studie met tolvaptan voltooid hebben, inclusief TEMPO 3:4, en die een eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> hadden.	Tolvaptan (60-120 mg/dag)	Primair: Jaarlijkse groeisnelheid van TKV Secundair: helling van TKV, helling van eGFR (geschat middels CKD-EPI methode), verandering in eGFR

Afkortingen: RCT: randomised controlled clinical trial, ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate (via creatinine clearance), ITT: intention-to-treat, TKV: total kidney volume

## 2.2 Keuze vergelijkende behandeling

Nederlandse ADPKD richtlijnen zijn op dit moment niet aanwezig. Zowel de Spaanse (2014)<sup>16</sup> als de Japanse (2015)<sup>17</sup> richtlijn, alsook een recent KDIGO standpunt (2015)<sup>18</sup> stellen dat de huidige behandeling bestaat uit "best ondersteunende zorg": de behandeling van symptomen (e.g. pijnbestrijding), complicaties t.g.v. afname van de nierfunctie en cardiovasculair risicomangement. Hierbij heeft de behandeling van hypertensie een belangrijke plaats, met een bloeddruk target gelijk aan die voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Eerstelijns behandeling is hierbij een RAAS-remmer (ACE-remmer of Angiotensine-II antagonist). Daarnaast wordt voldoende water inname geadviseerd.

De Japanse richtlijn stelt dat tolvaptan als enig middel naast deze best ondersteunende zorg een plaats heeft in de behandeling van ADPKD. Daarom wordt tolvaptan vergeleken met best ondersteunende zorg zoals beschreven.

### Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

## 2.3 Analyse techniek

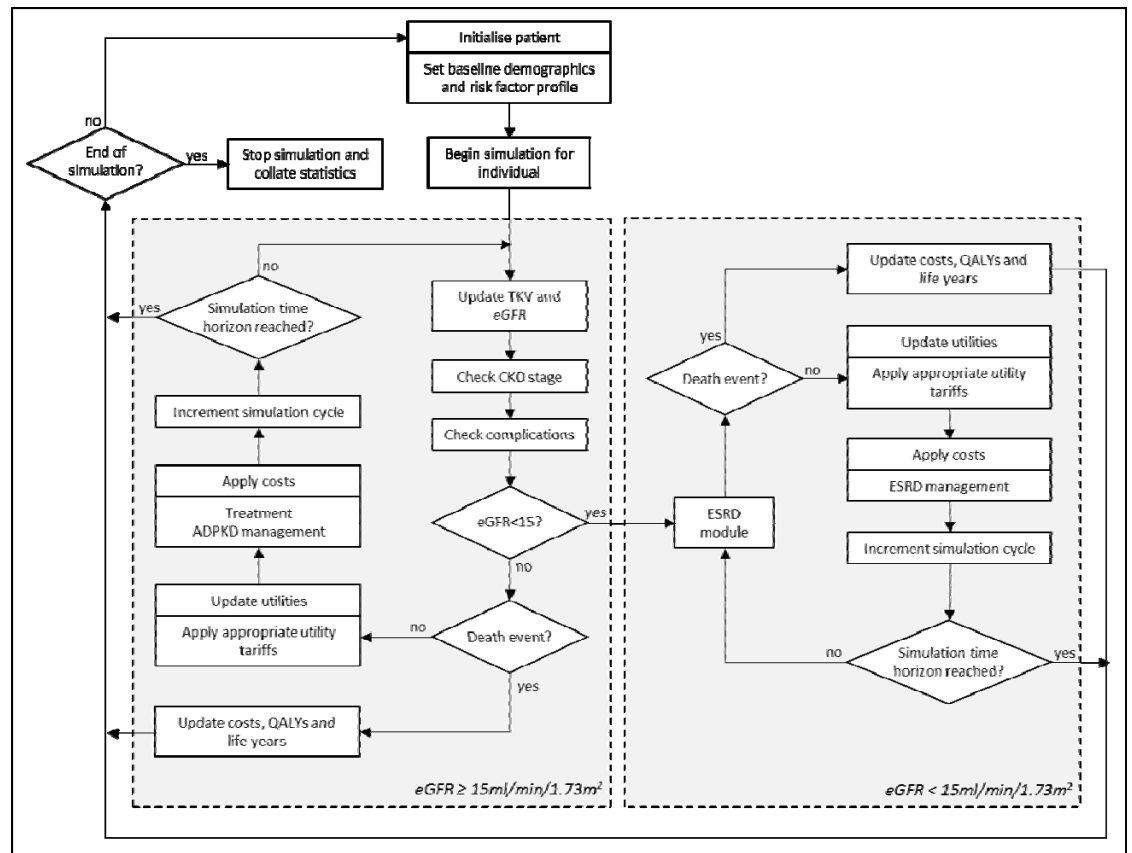
### **Soort analyse**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit van behandeling met tolvaptan aan te kunnen tonen.

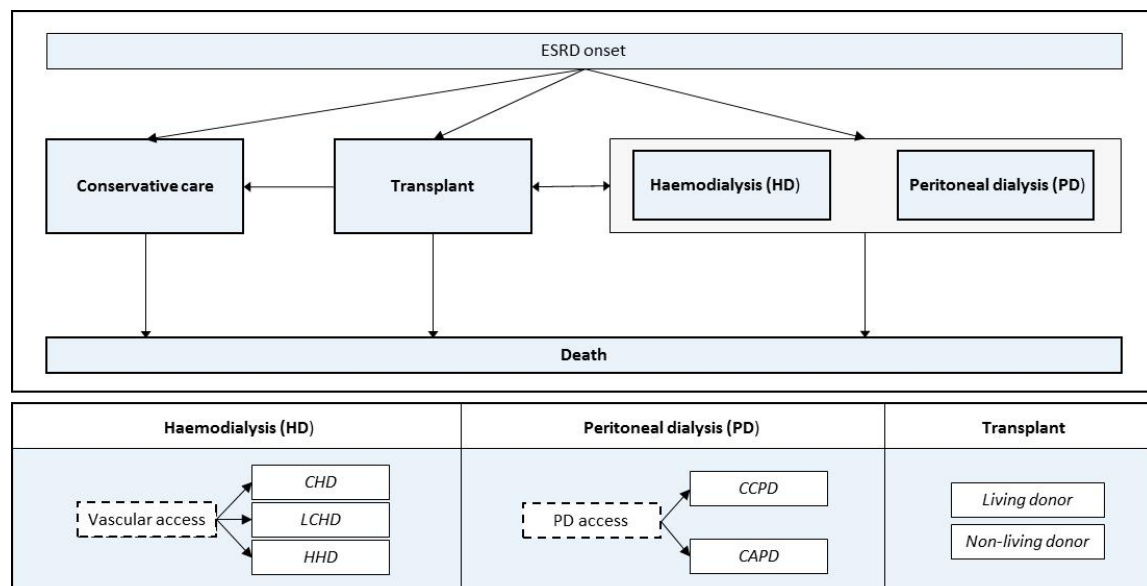
### **Economisch model**

#### *Modelstructuur*

De fabrikant heeft een patient-level, fixed-time incrementeel micro simulatie model gebruikt om de kosteneffectiviteit van tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg (BSC) te beschrijven. Patiënten worden individueel gesimuleerd in het model in jaarlijkse cycli. Aan het eind van elke cyclus wordt de gezondheidstoestand van de patiënt bepaald en worden de aangewezen disutiliteiten en kosten toegepast. Als een patiënt overlijdt, stopt de simulatie van deze patiënt en worden alle gemaakte kosten en alle levensjaren en QALYs van betreffende patiënt vastgesteld. Vervolgens selecteert het model een nieuwe patiënt die gesimuleerd kan worden in het model en begint het proces opnieuw. Als alle patiënten door het model gesimuleerd zijn, eindigt het proces en worden de incrementele kosten en effecten van behandeling met tolvaptan bepaald. In figuur 1 is de totale modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het patient-level, fixed-time increment micro simulatie model voor tolvaptan bij ADPKD



Figuur 1a: Modelstructuur van de ESRD module

### Gezondheidstoestanden/modules

Het model onderscheidt twee afzonderlijke modules: een ADPKD module en een module eindstadium nierfalen (ESRD). In de ADPKD module wordt de progressie van nierinsufficiëntie bepaald op basis van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) gebaseerd op het serum creatinine gehalte. En de gezondheidstoestand van

de patiënt (in termen van kwaliteit van leven en kosten) wordt bepaald per stadium van chronische nierziekte (CKD). De progressie wordt gemodelleerd in deze module totdat de patiënt eindstadium nierfalen krijgt (eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Als dit het geval is komt de patiënt in de module eindstadium nierfalen terecht (ESRD). In figuur 1A staat de modelstructuur van deze module weergegeven. Als de eGFR onder de 7.8ml/min/1.73 m<sup>2</sup> komt wordt de modellering van eGFR gestopt en wordt de ESRD behandeling gestart (dialyse/transplantatie/conservatieve behandeling). Hemodialyse wordt drie keer per week gegeven thuis (HHD) in het ziekenhuis (CHD) of in een ziekenhuis of dialyse unit met meer betrokkenheid van de patiënt (LCHD). Er zijn twee typen peritoneale dialyse, continue ambulante PD (CAPD) en continue cycling PD (CCPD). CAPD vereist 4 keer per dag dialyse a 20-30 minuten. CCPD duurt ongeveer 30 minuten. Bij dialyse worden in het model disutiliteiten toegepast, en een hogere sterftkans dan de algemene bevolking. Patiënten krijgen of een transplantatie meteen op het moment dat de eGFR onder de 7.8 komt, of in latere jaren als ze hemodialyse of peritoneale dialyse krijgen. In elke cyclus is er een kans op overlijden, met ESRD specifieke multipliers in de ESRD module.

#### Modelaannames

In tabel 2 worden alle gedane aannames gepresenteerd.

**Tabel 2: Overzicht van gedane aannames**

1	Ziektebeloop op de lange termijn wordt voorspeld op basis van patiëntenobservaties in verschillende ziekte stadia van de TEMPO 3:4 studie.	Technisch rapport model
2	Kans op discontinuering behandeling na 3 jaar is 0,5%	Gebaseerd op trend zoals te zien in Torres et al. 2012 <sup>12</sup>
3	ESRD therapie (dialyse en/of transplantatie) begint bij een eGFR van 7,8 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , gebaseerd op EU gemiddelde	Spithoven et al. 2014 <sup>8</sup>
4	Er zijn geen Nederlandse gegevens bekend over de proportie patiënten die conservatief behandeld worden bij ESRD. Daarom worden gegevens van Evans et al. gebruikt in de base case.	Evans et al. 2010 <sup>19</sup>
5	Er wordt aangenomen dat er niet geswitcht wordt tussen verschillende soorten dialyses.	Aanname
6	Nederlandse data over de kans op transplantaties bleken niet beschikbaar uit de RENINET registratie. Daarom zijn gegevens uit de Zweedse registratie gebruikt in de base case. Uit een recente Europese studie blijkt dat de transplantatie graad in Zweden iets hoger is dan in Nederland, dus goed toepasbaar voor Nederland.	Zweedse registratie met transplantatie gegevens Studie van Europese renal association databases (deze bron is niet toegevoegd door de fabrikant)
7	De kans op een tweede transplantatie is hetzelfde als die op de eerste transplantatie.	Aanname gebaseerd op klinische opinie
8	Het maximum aantal transplantaties/patiënt is 2	Aanname
9	Invloed op productiviteit wordt gebaseerd op de Europese Burden of Illness studie vanwege het	Otsuka, BoI studie <sup>20</sup>

ontbreken van Nederlandse data		
10	ADPKD mortaliteit: vanwege ontbreken specifieke ADPKD sterftcijfers wordt gebruik gemaakt van de sterftcijfers van de algemene bevolking (pre-ESRD stadium). In het ESRD stadium wordt gebruik gemaakt van RENINE sterfte cijfers. De RENINE database bevat alle patiënten die niervervangende therapie hebben ondergaan, dus ook patiënten zonder ADPKD. Uit Spithoven et al. <sup>8</sup> blijkt dat de mortaliteit onder ADPKD patiënten lager is dan alle RRT patiënten, dus dit is een conservatieve aanname.	Algemene bevolking overlevingstabellen ESRD sterfte- RENINE <sup>21</sup>
11	Aangenomen wordt dat het behandel-effect van tolvaptan over de lange termijn gehandhaafd blijft.	Aanname gebaseerd op initiële resultaten van TEMPO 4:4 <sup>13</sup>
12	Aannames over kosten staan in tabel 9	Aannames obv verschillende bronnen, zie tabel 9
13	Aannames kwaliteit van leven data in tabel 7	Aannames obv verschillende bronnen, zie tabel 7
14	Effect van bijwerkingen van tolvaptan behandeling op kwaliteit van leven wordt niet afzonderlijk meegenomen, omdat er wordt aangenomen dat patiënten met bijwerkingen de behandeling zullen stoppen.	Aanname
15	De incidentie van nierpijn wordt afzonderlijk van ziekteprogressie gemodelleerd. Nierpijn wordt niet meegenomen bij patiënten die een transplantatie ondergaan.	Kansen obv TEMPO 3:4 studie <sup>12</sup> en aannames
16	De patiënt level data van de placebo groep (geen actieve behandeling) zijn een accurate weergave van het natuurlijk ziektebeloop.	Aanname

#### *Cyclusduur*

De cyclusduur van het model is 1 jaar.

#### *Cohortgrootte*

Het model is ontwikkeld om het ziektebeloop te simuleren van een cohort van maximaal 10.000 patiënten. In de base case analyse is een cohort van 500 patiënten gebruikt.

#### *Moment van instroom in model*

Patiënten die in het model instromen zijn volgens de fabrikant patiënten in CKD stadium 1-3. Uit de NICE beoordeling blijkt dat tolvaptan in de UK alleen voor vergoeding in aanmerking komt voor de patiëntenpopulatie met CKD stadium 2 en 3.<sup>15</sup> De fabrikant heeft subgroepanalyses uitgevoerd per CKD stadium, gebruikmakende van passende patiënt karakteristieken en behandel-effect, gebaseerd op de TEMPO studie. In scenarioanalyses laat de fabrikant zien wat de kosteneffectiviteit is als patiënten per subgroep van CKD stadium geanalyseerd worden. De fabrikant heeft op basis van twee benaderingen scenarioanalyses

uitgevoerd om tot een ICER per subgroep te komen:

- een dynamische aanpak waarbij het behandel-effect wordt toegepast van het ziektestadium waarin de patiënt zich bevindt gedurende de ziekteprogressie (deze kan dus gedurende het proces veranderen)
- een statische aanpak: een constant zelfde behandel-effect wordt toegepast bij de patiënt op basis van het ziektestadium waar de patiënt zich in bevindt op baseline. Zorginstituut Nederland acht de dynamische aanpak het meest waarschijnlijk en vindt die resultaten dus ook het meest aannemelijk.

#### *Tijdshorizon*

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. In het model wordt een tijdshorizon van 80 jaar gehanteerd met een maximum leeftijd van 100 jaar. De behandelduur met tolvaptan is niet levenslang maar moet volgens de fabrikant gestopt worden zodra sprake is van eindstadium nierfalen. Er wordt echter nergens beargumenteerd waarop dit gegeven gebaseerd is. Het lijkt immers aannemelijk dat ook nog met tolvaptan doorbehandeld gaat worden totdat getransplanteerd wordt. Dus wel nog in eindstadium nierfalen.

#### *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant geeft aan dat de analyse is gedaan vanuit een maatschappelijk perspectief, waarin de directe medische kosten en de indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverlies) worden meegenomen.

#### *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

## **2.4 Inputgegevens**

### **Studiepopulatie**

Het baseline patiëntenprofiel is gebaseerd op de gemiddelde overall TEMPO 3:4 patiëntkenmerken. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit patiëntenprofiel waarschijnlijk niet helemaal in overeenstemming is met de Nederlandse patiënt aangezien de trial slechts 68 Nederlandse patiënten includeerde (van de in totaal 1445 geïncludeerde volwassen patiënten). In de base case analyse wordt uitgegaan van de totale studiepopulatie en in een scenarioanalyse wordt bekeken wat de invloed is op het resultaat als uitgegaan wordt van de Nederlandse subgroep van de TEMPO 3:4 trial.<sup>12</sup>

Uit tabel 3 lijken de Nederlandse patiënten qua kenmerken overeen te komen met de patiëntkenmerken van de totale studiepopulatie.



**Tabel 3. Patiëntkenmerken bij behandeling met tolvaptan en BSC**

	<i>Overall</i>	<i>CKD2</i>	<i>CKD3</i>	<i>Nederlandse patiënten (n=68)</i>
Leeftijd (gemiddelde, SE)	38,7 (0,19)	40,59 (0,39)	40,85 (0,65)	37,5
Geslacht (% vrouw)	48,4	43,69	45,69	30,3
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	81,61	74,69	50,85	80,21
Kidney volume (ml)	1692,3	1689,09	2294,24	2058,17

### **Effectiviteit**

#### *Klinische effecten*

De effectiviteit van tolvaptan wordt gemeten op basis van het effect op vermindering van de nierfunctie. Het uitstellen van nierfunctie vermindering kan leiden tot uitstel van ESRD en de start van dialyse en/of transplantatie, en daarmee gepaard gaande complicaties en sterfte.

Het behandel-effect van tolvaptan wordt in het model toegepast in de ADPKD module totdat zich eindstadium nierfalen (start in ESRD module) voordoet. Dit betekent dat behandeling met tolvaptan in het model invloed heeft op incidentie en timing van eindstadium nierfalen. Daarnaast worden ook discontinuering van behandeling en behandelings-specifieke kosten meegenomen. Vervolgens worden de gewonnen levensjaren en gewonnen QALYs geschat met het model.

Tabel 4 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

Verandering van behandel-effect gedurende de eerste drie jaar werden direct uit de trial data gehaald, gebruik makende van data van elk afzonderlijk jaar. Op basis van die drie jaarsdata werd een constant behandel-effect aangenomen van 31,6% (SE 7,77%) minder nierfunctie achteruitgang bij behandeling met tolvaptan per jaar (gedefinieerd als de reciproque van het serumcreatinine (mg/ml) welke een lineair verband heeft met de GFR).

De fabrikant geeft aan geen specifieke complicaties mee te nemen in het model zoals hypertensie, microalbuminurie etc. Dit omdat dit zo complex zal zijn vanwege een onbewezen verschil in effect op deze complicaties in de TEMPO 3:4 studie.<sup>12</sup>

De fabrikant gaat ervan uit dat door het meenemen van discontinuering, het meenemen van de aan tolvaptan gerelateerde bijwerkingen niet nodig is. Het lijkt echter aannemelijk dat sommige aan tolvaptan gerelateerde bijwerkingen niet altijd reden zijn om te stoppen met behandelen, maar wel een invloed op de kwaliteit van leven zullen hebben (denk aan enorme dorst en de aanzienlijke hoeveelheid water die gedronken moet worden).

Discontinuering is meegenomen op basis van de gegevens uit de TEMPO 3:4 studie (15,3% jaar 1; 6,5% jaar 2; 2,9% jaar 3 en 0,5% jaar 4+).<sup>12</sup> Patiënten kunnen jaarlijks stoppen met behandeling, en er wordt geen behandel-effect toegevoegd aan het jaar dat er gestopt wordt. Behandelkosten worden gestopt in het jaar van discontinuering, maar worden wel naar rato aan dat jaar toegeschreven. De fabrikant neemt aan dat patiënten die bijwerkingen krijgen van tolvaptan, de behandeling zullen stoppen en dat daarom geen effect van bijwerkingen (op bijvoorbeeld kwaliteit van leven) hoeft te worden meegenomen.

De incidentie van nierpijn wordt afzonderlijk van ziekteprogressie gemodelleerd. Nierpijn wordt meegenomen in het model gebaseerd op een jaarlijkse kans bij

tolvaptan behandeling of BSC zoals gemeten in de TEMPO 3:4 studie.<sup>12</sup> Nierpijn wordt niet meegenomen bij patiënten die een transplantatie ondergaan.

### *Transitiekansen*

In de eerste drie jaar wordt ziekteprogressie in het model gebaseerd op de absolute verandering van nierfunctie afgeleid van de geobserveerde data in de TEMPO 3:4 studie. Natuurlijke ziekteprogressie na die drie jaar is gebaseerd op statistische vergelijkingen afgeleid van de TEMPO 3:4 patiënt level data. Er wordt aangenomen dat de patiënt level data van de placebo groep (geen actieve behandeling) een accurate weergave zijn van het natuurlijk ziektebeloop. Bepalend voor het ziektebeloop zijn de factoren totaal niervolume (TKV) en nierfunctie (eGFR). TKV wordt gezien als voorspeller van ADPKD progressie en verandering in TKV kan verandering in nierfunctie (eGFR) voorspellen, en dus ook verandering van ziektestadium (CKD stadium) en de ontwikkeling van eindstadium nierfalen. Data uit de CRISP studie laten duidelijk zien dat een toename in TKV vaak optreedt voordat er een afname in nierfunctie optreedt. Er is dus sprake van een negatieve correlatie tussen TKV en eGFR. Op basis van statistische analyses werden vergelijkingen verkregen voor

1) de voorspelling van jaarlijkse verandering in TKV waarden op basis van patiëntkenmerken en

2) de voorspelling van eGFR op basis van patiëntkenmerken.

Deze twee vergelijkingen zijn gekoppeld en gebruikt om het natuurlijk ziektebeloop te bepalen in termen van eGFR vermindering gedurende de levenslange tijdshorizon in het model. Omdat de TEMPO 3:4 studie op baseline alleen patiënten had met TKV  $\geq 750$  mL en een leeftijd van 50 jaar of jonger, zijn o.a. de volgende aannames gedaan: bij patiënten met TKV  $< 850$  mL werd een waarde van 850 mL gehandhaafd en verandering in TKV van patiënten ouder dan 50 jaar werd gelijk gesteld aan de TKV verandering bij 50 jarige patiënten.

Als de eGFR onder de  $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  komt wordt aangenomen dat de patiënt eindstadium nierfalen heeft (CKD 5) en komt de patiënt in de ESRD module terecht. Als de eGFR onder de  $7.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$  zakt krijgt de patiënt dialyse (hemodialyse of peritoneale dialyse).

De jaarlijkse kans op een transplantatie is leeftijdsafhankelijk (18-34, 35-44, 45-54, 55-64 en 65+) en hangt af van de geschiktheid van de patiënt voor transplantatie en de beschikbaarheid van donororganen. De fabrikant maakt hiervoor gebruik van Zweedse registratiegegevens. De gebruikte transplantatiekansen in de Engelse beoordeling bleken veel lager te zijn en het blijft daarom onduidelijk wat voor de Nederlandse situatie de meest aannemelijke kansen zijn. Na transplantatie ervaren de patiënten een disutiliteit en een grotere sterftetekans. De disutiliteit en extra kosten zijn hoger in het eerste jaar van transplantatie dan in de jaren erna vanwege de operatie en revalidatie.

Als patiënten niet geschikt zijn voor dialyse of transplantatie of als ze dit zelf niet willen, ontvangen ze best ondersteunende zorg. Dit betreft behandeling met als doel het behouden van een goede kwaliteit van leven door de nierfunctie zoveel mogelijk te behouden en het onder controle houden van de symptomen, bij de afwezigheid van dialyse of transplantatie. Best ondersteunende zorg (conservatieve behandeling) is een toestand in het model met zijn eigen disutiliteit en kosten. Als de patiënt eenmaal in deze toestand zit, zal hij hier blijven tot het einde van de tijdshorizon of tot de dood. Sterfte onder patiënten die conservatief behandeld worden is hoger dan onder de patiënten die gedialyseerd of getransplanteerd worden. Aangenomen wordt dat de overleving onder deze patiënten slechts 1,5 jaar is.<sup>22</sup>

Voor het bepalen van de kansen in het model zijn data gebruikt zoals verkregen uit verschillende gepubliceerde studies. Zie tabel 5 voor de resulterende kansen, zoals gebruikt in het model.

**Tabel 5: Overzicht van de kansen zoals gebruikt in het model**

<i>Overgangskans</i>		<i>Waarde (SE)</i>	<i>Onderbouwing en bron</i>
Conservatieve behandeling (CB) in ESRD	Deel CB bij start ESRD	0,120 (0,018)	Evans et al. 2010 <sup>19</sup>
	Deel CB na falen transplantatie	0,120 (0,018)	
Verdeling soort dialyse	CHD	0,574 (0,086)	Adarkwah 2013; 0,82 kans op haemodialyse. <sup>23</sup> Aanname dat 70% van de HD patiënten CHD ontvangt. Aanname SE is 15% van gemiddelde
	LCHD	0,123 (0,018)	
	HHD	0,123 (0,018)	
	CCPD	0,074 (0,011)	Adarkwah 2013 <sup>23</sup> ; aanname SE is 15% van gemiddelde
	CAPD	0,106 (0,016)	
Proportie van transplantaties met organen van een levende donor		0,457 (0,069)	RENINE 2013 <sup>21</sup> ; aanname SE is 15% van gemiddelde
Jaarlijkse kans op transplantatie	18-34	0,660 (0,099)	Zweedse registratie transplantatie data
	35-44	0,282 (0,042)	
	45-54	0,132 (0,020)	
	55-64	0,137 (0,021)	
	65+	0,032 (0,005)	
<b>Ziekteprogressie (percentage TKV verandering van baseline observed over trial periode in placebo (no active treatment) arm)</b>			
Jaar 1		5.05 [0.44]	TEMPO 3:4
Jaar 2		11.49 [0.55]	TEMPO 3:4
Jaar 3		18.85 [0.84]	TEMPO 3:4
<b>Behandeleffect</b>			
<i>Jaarlijkse eGFR slope, jaar 1-3 (op basis van serum creatinine bepaling)</i>			
Placebo (no active treatment) arm		-3.81 [0.30]	TEMPO 3:4
Tolvaptan arm		-2.61 [0.34]	
<i>Behandeleffect op nierfunctie toegepast na studie follow-up (3 years)</i>			
Reductie in jaarlijkse nierfunctie vermindering (%) op basis van serum creatinine bepaling		31.6% [7.77%]	TEMPO 3:4
Reductie in jaarlijkse nierfunctie vermindering (%) op basis van CKD-EPI bepaling		26,1% [??]	
<i>Behandel discontinuering</i>			

Percentage discontinuering		
Jaar 1	15.30% [1.16%]	TEMPO 3:4
Jaar 2	6.51% [0.86%]	TEMPO 3:4
Jaar 3	2.89% [0.61%]	TEMPO 3:4
Jaar 4+	0.50% [0.20%]	Aanname
<i>Incidence of significant kidney pain events (annual probability)</i>		
Placebo (no active treatment) arm		
CKD stage 1	0.07 [0.004]	TEMPO 3:4
CKD stage 2	0.07 [0.004]	TEMPO 3:4
CKD stage 3	0.07 [0.004]	TEMPO 3:4
CKD stage 4	0.07 [0.004]	TEMPO 3:4
Tolvaptan arm		
CKD stage 1	0.05 [0.003]	TEMPO 3:4
CKD stage 2	0.05 [0.003]	TEMPO 3:4
CKD stage 3	0.05 [0.003]	TEMPO 3:4
CKD stage 4	0.05 [0.003]	TEMPO 3:4
Sterfttekans bij dialyse (jaarlijks)		
18-34	0,022	RENINE- geëxtrapoleerde jaarlijkse mortaliteit
35-44	0,022	
45-54	0,094	
55-64	0,094	
65+	0,219	
Sterfttekans bij transplantatie (jaarlijks)	0,0235	Spithoven 2014 <sup>8</sup> – geëxtrapoleerde 2 jaars mortaliteit

Discussiepunten transitiekansen:

- Veel transitiekansen zijn gebaseerd op buitenlandse data (o.a. transplantatiekansen, sterftetekansen na dialyse en na transplantatie) en het is onduidelijk in hoeverre die kansen van toepassing zijn op de Nederlandse situatie. Deze gegevens moeten beter onderbouwd worden, bijvoorbeeld door de consultatie van Nederlandse klinische experts.
- Het discontinueringpercentage na 4 jaar behandelen lijkt aan de lage kant en moet naar boven bijgesteld worden
- de bron van het behandelingspercentage op basis van de CKD-EPI methodiek en de SE die gebruikt is, is onbekend
- de sterftecijfers van patiënten in de CKD1-4 stadia worden nu gelijk gesteld aan de sterftecijfers van de algemene Nederlandse bevolking. De plausibiliteit van deze aanname moet geverifieerd worden bij Nederlandse klinische experts



**Tabel 4 Effectiviteit van tolvaptan en best ondersteunende zorg bij patiënten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte**

	Tolvaptan (60 – 120 mg per dag)	Best ondersteunende zorg	Absoluut verschil (95% BI)	HR (95% BI)	p
<i>primaire eindpunt</i>	<i>n = 810</i>	<i>n = 458</i>			
<b>Groeisnelheid van TKV</b>					
Percentage/jaar (95% BI)	2,8 (2,5–3,1)	5,5 (5,1–6,0)	-2,7 (-3,3 – -2,1)	-	< 0,001
<i>secundaire eindpunten</i>	<i>n = 961</i>	<i>n = 484</i>			
<b>Klinische progressie*</b>					
n / 100 pj	44	50	-	0,87 (0,78–0,97)	0,01
Nierpijn (n/100 pj)	4,7	7,3	-	0,64 (0,47–0,89)	< 0,01
Verslechtering nierfunctie (n/100 pj)	1,9	4,8	-	0,39 (0,26–0,57)	< 0,001
Verergerde hypertensie (n/100 pj)	31	32	-	0,94 (0,81–1,09)	0,42
Verergerde albuminurie (n/100 pj)	8,2	7,8	-	1,04 (0,84–1,28)	0,74
<b>Afname van de nierfunctie**</b>					
Helling in milligram/milliliter per jaar (95% BI)	-2,6	-3,8	-1,2 (0,6–1,8)	-	<0,001

Afkortingen: TKV: totaal niervolume in ml, HR: hazard ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, N: aantal gebeurtenissen, pj: persoonsjaren

\* Gedefinieerd als verslechtering van de nierfunctie (aanhoudende [ $>2$  weken] vermindering van 25% in de reciproque van het serumcreatinine tijdens behandeling), medisch significante nierpijn, analgetica, narcotische en antinoceptieve, radiologische of chirurgische interventies), verergerde hypertensie, en verergerde albuminurie.

\*\* Gedefinieerd als de reciproque van het serumcreatinine (mg/ml) welke een lineair verband heeft met de GFR.



### *Kwaliteit van leven en utiliteiten*

Het effect van de behandeling met tolvaptan en best ondersteunende zorg op de kwaliteit van leven (KvL) van de patiënten is bepaald met data uit studies die patiënten betreffen met chronische nierziekten, eindstadium nierfalen of die transplantaties ondergaan.

Disutiliteiten worden toebedeeld aan de specifieke gezondheidstoestanden.

De disutiliteiten die zijn gebruikt voor de CKD stadia 1-4 komen uit de publicatie van Gorodetskaya et al. 2005.<sup>24</sup> Dit was een time trade-off studie onder een patiëntengroep uit de VS. Daaruit kwam naar voren dat de utiliteit bij CKD 1-2 patiënten 0,9 bedroeg, wat overeenkomt met de kwaliteit van leven bij de algemene populatie. Dit komt overeen met de conclusie van Miskulin et al. (2014)<sup>25</sup> dat patiënten in CKD stadia 1-3 eenzelfde kwaliteit van leven ervaren als de algemene bevolking. Kwaliteit van leven data voor patiënten in ziektestadium 5 en patiënten die een transplantatie ondergaan worden afgeleid van de publicatie van Lee et al. (2005).<sup>26</sup> Deze studie geeft kwaliteit van leven schattingen van patiënten uit de UK. Kwaliteit van leven schattingen voor ESRD patiënten die dialyse ondergaan worden gebaseerd op de Nederlandse studie van De Wit et al. (2002).<sup>27</sup> Tabel 6 geeft de gebruikte disutiliteiten weer.

**Tabel 6: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.**

	<i>utiliteit (multiplier)</i>		<i>bron</i>
	<i>waarde</i>	<i>SE</i>	
<i>Disutiliteit van CKD ten opzichte van perfecte gezondheid</i>			
CKD 1	0,000	0,000	Gorodetskaya et al. 2005 <sup>24</sup>
CKD 2	0,000	0,000	"
CKD 3	0,030	0,050	"
CKD 4	0,050	0,046	"
CKD 5	0,222	0,069	Lee et al. 2005 <sup>26</sup> ; ESRD pre-dialyse (EQ-5D; leeftijd gestandaardiseerd)
Disutiliteit door nierpijn	0,051	0,008	Geschat met Dolan 1997
<i>Disutiliteit van ESRD behandeling ten opzichte van perfecte gezondheid</i>			
Conservatieve behandeling	0,397	0,060	Aangenomen gelijk aan dialyse (de Wit et al. 2002 <sup>27</sup> , EQ-5D-VAS)
CHD	0,397	0,060	De Wit et al. 2002 <sup>27</sup> (EQ-5D VAS)
HHD	0,397	0,060	Idem
PD	0,376	0,056	Idem
Transplantatie jaar 1	0,148	0,070	Lee et al. 2005 <sup>26</sup> ; ESRD transplantatie (EQ-5D leeftijd gestandaardiseerd)
Transplantatie jaar 2	0,082	0,023	Idem

### Discussiepunten inputgegevens kwaliteit van leven:

- de gebruikte disutiliteiten voor CKD stadia, nierpijn en transplantaties zijn gebaseerd op buitenlandse data, dus het is niet duidelijk in hoeverre dit representatief is voor de Nederlandse situatie.

- er moet een disutiliteit van tolvaptanbehandeling worden toegepast in de base case analyse (NICE gebruikt 0,0123), omdat sommige bijwerkingen van tolvaptan behandeling invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.



## **Kosten**

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten (productiviteit) meegenomen in het model. De directe niet-medische kosten (reiskosten/informele zorg) zijn in de analyse buiten beschouwing gelaten, vanwege een gebrek aan gegevens. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2014.

### *Directe medische kosten*

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Het zorggebruik is door de fabrikant geschat door middel van een EU chart review project. Het primaire doel van dat project was het schatten van het zorggebruik van ADPKD patiënten in alle stadia van de ziekte in de klinische praktijk. Het betrof een online onderzoek onder artsen uit Frankrijk (n=67), Duitsland (n=70), de UK (n=67), Zweden (n=15), Spanje (n=67) en Italië (n=67). De deelnemende artsen verzamelden medische gegevens van de laatste drie geschikte ADPKD patiënten die ze behandelden, elk in een ander ziektestadium. De volgende gegevens werden verzameld: sociaaldemografische kenmerken, klinische kenmerken en zorggebruik in de afgelopen 2 jaar zoals diagnostische tests, poliklinische consulten, dialyses, bezoeken aan de spoedeisende hulp, ziekenhuisopnames en medicatiegebruik. Voor de medicatiekosten is gebruik gemaakt van gemiddelde kosten van behandeling per ATC categorie berekend op basis van de DDD. In tabel 8 staat het jaarlijkse zorggebruik per patiënt per ziektestadium weergegeven. In tabel 9 staan de jaarlijkse kosten per type zorggebruik en eenheid weergegeven.

### *Indirecte niet-medische kosten*

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Als indirecte niet-medische kosten zijn in het model productiviteitsverliezen meegenomen. Deze zijn niet gebaseerd op Nederlandse gegevens. Er is gebruik gemaakt van een Noorse BOI studie die is uitgevoerd om de invloed van ADPKD op productiviteit in kaart te brengen. Deze studie berekende de proportie verloren werktijd in een jaar in verschillende stadia van ADPKD (tabel 7). Nederlandse werkgelegenheidsdata en gemiddelde jaarlijkse salarissen voor vrouwen en mannen onder alle leeftijdsgroepen zijn gebruikt om vervolgens het productiviteitsverlies door ADPKD te schatten voor Nederland (tabel 10). In een gevoeligheidsanalyse zijn deze aannames onderzocht.

**Tabel 7 Invloed van ADPKD op werkgelegenheid (Bron: Noorse BoI studie)**

Gezondheidstoestand	Verloren werktijd	
	Gemiddelde	SE
CKD 1	9%	1%
CKD 2	9%	1%
CKD 3	9%	1%
CKD 4	23%	2%
CKD 5	23%	2%
Conservatieve zorg	23%	2%
Hospital HD	42%	4%
Satellite HD	42%	4%
Home HD	42%	4%
CCPD	42%	4%
CAPD	42%	4%
Transplantatie jaar 1	16%	2%
Transplantatie jaar 2+	16%	2%

Discussie kosteninput:

Er zijn nog een aantal kritiepunten op de kosten die zijn gebruikt als input voor het model:

- Gegevens over zorggebruik zijn niet afkomstig van Nederlandse bronnen, maar van 6 andere Europese landen. De aan het zorggebruik gerelateerde kostengegevens zijn wel afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen.
- De beroepsgroep geeft aan dat er bij tolvaptanbehandeling rekening gehouden moet worden met een toename in aantal polikliniekbezoeken. Dit in verband met maandelijkse controle van de leverenzymen gedurende de eerste 18 maanden van behandeling. Het wordt niet duidelijk uit de zorggebruikgegevens of hiermee rekening gehouden is.
- De productiviteitsdata zijn afkomstig van een Noorse patiëntenpopulatie, maar de gerelateerde salarissen en werkgelegenheidsgegevens zijn wel op Nederland gebaseerd.
- De gebruikte Nederlandse salarissen lijken aan de hoge kant, Zorginstituut Nederland vraagt zich af of dit fulltime salarissen zijn en of ook rekening gehouden is met percentages parttimers.
- Er is gebruik gemaakt van de human capital methode om de productiviteitskosten te schatten, Zorginstituut Nederland wil deze kosten geschat zien op basis van de frictiekosten methode, want nu lijken de productiviteitsbesparingen door behandeling met tolvaptan (die van grote invloed zijn op de uiteindelijke ICER) overschat te worden.



<b>Tabel 8 Gemiddeld zorggebruik per patiënt/jaar/ziektestadium</b>						
<b>Zorggebruik</b>	<b>Gemiddeld zorggebruik per patiënt per jaar</b>					<b>Kosten per eenheid</b>
	<b>CKD 1</b>	<b>CKD 2</b>	<b>CKD 3</b>	<b>CKD 4</b>	<b>CKD 5</b>	
Polikliniek bezoeken (nefrologie)	1.5	1.8	2	3	6.3	€141.85 (ZiNL costing manual) <sup>28</sup>
Bezoek spoedeisende hulp	0.05	0.05	0.08	0.11	0.08	€166.05 (ZiNL costing manual) <sup>28</sup>
Urine labs	0.62	0.73	0.72	0.79	0.96	€1.84 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Hematologie test (serum kreatinine)	1.1	1.1	1.5	1.9	2.3	€2.49 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Phlebotomie	0.81	1.26	1	1.6	2.62	€10.64 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Urine dipstick	0.2	0.4	0.4	0.4	0.5	€2.21 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Ultrasound	0.37	0.36	0.42	0.37	0.25	€105.23 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
MRI	0.05	0.04	0.04	0.02	0.03	€283.87 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
CT	0.04	0.03	0.04	0.11	0.06	€283.87 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
ECG	0.04	0.07	0.07	0.09	0.07	€43.99 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Brain MRI	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01	€253.89 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Chest X-ray	0.02	0.04	0.07	0.1	0.06	€52.79 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Diuretica	0.069	0.078	0.133	0.331	0.324	€68.31 <a href="https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C03">https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C03</a> <sup>30</sup>
ACE inhibitors	0.3	0.444	0.543	0.514	0.368	€52.75 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C09">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C09</a> <sup>30</sup>
ARB	0.146	0.19	0.281	0.338	0.279	€87.94 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C09">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C09</a> <sup>30</sup>
Thiaziden	0.008	0.02	0.048	0.027	0	€45.94

						<a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C03">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C03</a> <sup>30</sup>
Bèta blockers	0.062	0.144	0.21	0.25	0.25	€55.26 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C07">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C07</a> <sup>30</sup>
Ca2 antagonisten	0.123	0.203	0.343	0.432	0.485	€81.08 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=C</a> <sup>30</sup>
Paracetamol	0.087	0.107	0.118	0.207	0.152	€61.15 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=N02BE">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=N02BE</a> <sup>30</sup>
NSAIDs	0.055	0.013	0.005	0.028	0.3	€31.70 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=M01">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=M01</a> <sup>30</sup>
Opioiden	0.047	0.047	0.059	0.076	0.076	€123.62 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=N02">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=N02</a> <sup>30</sup>
Antibiotica	0.032	0.046	0.034	0.021	0.088	€32.86 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=J">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=J</a> <sup>30</sup>
Fosfaat remmers	0	0.007	0.019	0.056	0.103	€1,188.77 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=V03A">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk_gebr&amp;item=V03A</a> <sup>30</sup>
VitD analogues	0	0.013	0.043	0.083	0.103	€63.79 <a href="http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=A11C">http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&amp;geg=tk&amp;item=A11C</a> <sup>30</sup>
Ziekenhuisopname met opnameduur <5 dagen	0.06	0	0.11	0	0	€ 2,545.00 <a href="http://www.opendisdata.nl/zorgproduct/140301012">http://www.opendisdata.nl/zorgproduct/140301012</a> <sup>31</sup>
Ziekenhuisopname met opnameduur >5 dagen	0	0.03	0	0.14	0.18	€ 5,215.00 <a href="http://www.opendisdata.nl/zorgproduct/149599014">http://www.opendisdata.nl/zorgproduct/149599014</a> <sup>31</sup>
ICU (1 dag opname)	0.03	0.006	0.057	0.03	0.03	€ 2,267.91 <a href="http://dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/ZoekfunctieDot.aspx">http://dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/ZoekfunctieDot.aspx</a> <sup>31</sup>

**Tabel 9 Eenheidsprijzen per patiënt/jaar/ziekestadium**

<b>Zorggebruik</b>	<b>Beschrijving van berekening</b> (inclusief bronnen)	<b>Eenheidsprijs</b> (inclusief bronnen)
Tolvaptan medicatie	€61,00 per dag, dus $365,25 \times 61 = €22.280,25$ per jaar	€61,00 per dag (AIP)
Polikliniekbezoek (nefrologie)	Patiënten moeten op consult bij een nefroloog om de behandeling te starten en ter controle tijdens follow-up. De standaardprijs voor een poliklinisch consult wordt hier gebruikt als eenheidsprijs.	€141.85 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>28</sup>
Consult bij een gespecialiseerd verpleegkundige	Voor de controle tijdens behandeling kan een consult met een specialistisch verpleegkundige noodzakelijk zijn. De standaardprijs voor thuiszorg wordt gebruikt als eenheidsprijs.	€35.74 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>28</sup>
Biochemische test (leverfunctie)	Maandelijkse leverfunctietest is nodig de eerste 18 maanden van behandeling en daarna 1 keer per 3 maanden. DRG-code 074891I ALAT, SGPT:Transaminase is hiervoor gebruikt.	€2.11 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Hematologie test (serum kreatinine)	Serum kreatinine testen worden voortdurend uitgevoerd bij ADPKD patiënten om de nierfunctie te controleren. DRG-code 070128; creatinine is hiervoor gebruikt.	€2.49 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Phlebotomy (maandelijks gedurende 18 maanden)	Bloedafname is vereist voordat de lever functie test wordt uitgevoerd. We hebben DRG-code 079991 Order tariff clinical-chemical and microbiologic laboratory test, including taking blood sample, gebruikt.	€10.64 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Ultrasound	Patiënten met ADPKD worden gediagnosticeerd door een ultrasound scan van de nieren. DRG-code 039492; Ultrasound of abdominal organs, is gebruikt.	€105.23 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
MRI	Patiënten met ADPKD kunnen altijd een scan van de nieren krijgen om meer accuraat de grootte van de nieren te bepalen of van kleinere cysten. DRG-code 087090; MRI abdomen, is gebruikt.	€283.87 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
CKD 1	Jaarlijkse kosten van ADPKD management (inclusief complicaties) werden berekend op basis van de resultaten van een Europese Chart Survey uitgevoerd door de fabrikant. Het	€593.29
CKD 2		€615.15

CKD 3	gemiddelde zorggebruik voor ADPKD patiënten werd berekend in 6 Europese landen gedurende elk CKD ziektestadium, en de Nederlandse eenheidsprijzen zoals weergegeven in tabel 8 zijn aan deze gegevens gekoppeld om tot jaarlijkse kosten per ziektestadium te komen.	€948.37
CKD 4		€1592.36
CKD 5 (voor RRT)		€2,288.81
Serieuze nierpijn	Serieuze nierpijn events zijn gerelateerd aan de incidentie van <i>clinically significant kidney pain necessitating medical leave, pharmacologic treatment (narcotic or last-resort analgesic agents), or invasive intervention</i> zoals in de TEMPO 3:4 studie. Om hiervoor te corrigeren, is een tarief gebruikt van intermediaire gecompliceerde pijnmanagement (Zorgproduct code 990089078: Intermediate complicated pain management in pain of the internal organs) gebruikt als eenheidsprijs.	€1269.41 (NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie) <sup>29</sup>
Hemodialyse in het ziekenhuis full care (CHD)	Eenmaal in eindstadium nierfalen kunnen patiënten hemodialyse ondergaan in een ziekenhuis of dialyse centrum met beperkte input van de patiënt in de behandeling. De jaarlijkse kosten hiervan zijn gebaseerd op de studie van De Wit et. al (1998) voor de latere jaren (dus na het eerste behandeljaar).	€93,713.65 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Hemodialyse in het ziekenhuis limited Care (LCHD)	Hemodialyse kan ook uitgevoerd worden in een dialysecentrum of ziekenhuis met meer actieve input van de patiënt. Jaarlijkse dialyse kosten zijn gebaseerd op De Wit et al 1998 studie waarden voor dialyse van 'latere jaren' (i.e. na het eerste behandeljaar).	€82,053.85 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Hemodialyse thuis (HHD)	Hemodialyse kan ook thuis door de patiënt zelf uitgevoerd worden. Jaarlijkse kosten van dialyse zijn gebaseerd op de De Wit et al 1998 studie waarden voor dialyse van 'latere jaren' (i.e. na het eerste jaar van behandeling).	€73,647.35 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Automatische peritoneale dialyse of ambulante peritoneale dialyse (APD)	In deze dialysemethode wordt de buikkatheter 's nachts aan een apparaat (de cyclor) gekoppeld, waarna de buikspoeling automatisch wordt uitgevoerd. Deze methode duurt ca. 8 tot 12 uur. Jaarlijkse kosten van dialyse zijn gebaseerd op de De Wit et al 1998 studie waarden voor dialyse van 'latere jaren' (i.e. na het eerste jaar van behandeling).	€78,317.70 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD)	Hierbij vindt de peritoneale dialyse 24 uur per dag plaats. Bij deze vorm van dialyse wordt geen machine gebruikt. Vier of vijf keer per dag wordt 2 a 2,5 liter spoelvloeistof gewisseld. De laatste wisseling vindt voor het slapen plaats zodat ook 's nachts uitwisseling plaatsvindt.	€60,886.19 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>

	Jaarlijkse kosten van dialyse zijn gebaseerd op de De Wit et al 1998 studie waarden voor dialyse van 'latere jaren' (i.e. na het eerste jaar van behandeling).	
Basis kosten bij start van hemodialyse	Bij de start met hemodialyse worden eenmalig hogere kosten toebedeeld aan de patiënt bovenop de gewone dialyse kosten. deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten in het eerste jaar en de later jaren in de De Wit studie.	€4,442.10 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Kosten bij start peritoneale dialyse	Bij de start met peritoneale dialyse worden eenmalig hogere kosten toebedeeld aan de patiënt bovenop de gewone dialyse kosten. deze kosten zijn gebaseerd op het verschil in kosten in het eerste jaar en de later jaren in de De Wit studie.	€5233.57 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Niertransplantatie van levende donoren	Eenmalige kosten van niertransplantatie met een levende donor werden geschat door Oostenbrink et al (2005), gebaseerd op de kosten die voor en tijdens de transplantatie gecombineerd met 1/3 van de post-transplantatie kosten die ontstaan tijdens de drie jaar van de studie.	€72,331.25 (Oostenbrink et al - opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>32</sup>
Niertransplantatie van overledene donor	Eenmalige kosten van niertransplantatie met een overledene donor werden geschat door Oostenbrink et al (2005), gebaseerd op de kosten die voor en tijdens de transplantatie gecombineerd met 1/3 van de post-transplantatie kosten die ontstaan tijdens de drie jaar van de studie.	€61,156.55 (Oostenbrink et al - opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>32</sup>
Onderhoud van de niertransplantatie	Nadat de niertransplantatie heeft plaatsgevonden zullen er jaarlijks kosten gemaakt worden. Jaarlijkse post-transplantatie kosten zoals geschat door Oostenbrink et al studie worden hiervoor gebruikt.	€10412.37 (Oostenbrink et al - opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>32</sup>



**Tabel 10 Werkgelegenheidsinformatie algemene bevolking (Bron Statline CBS)**

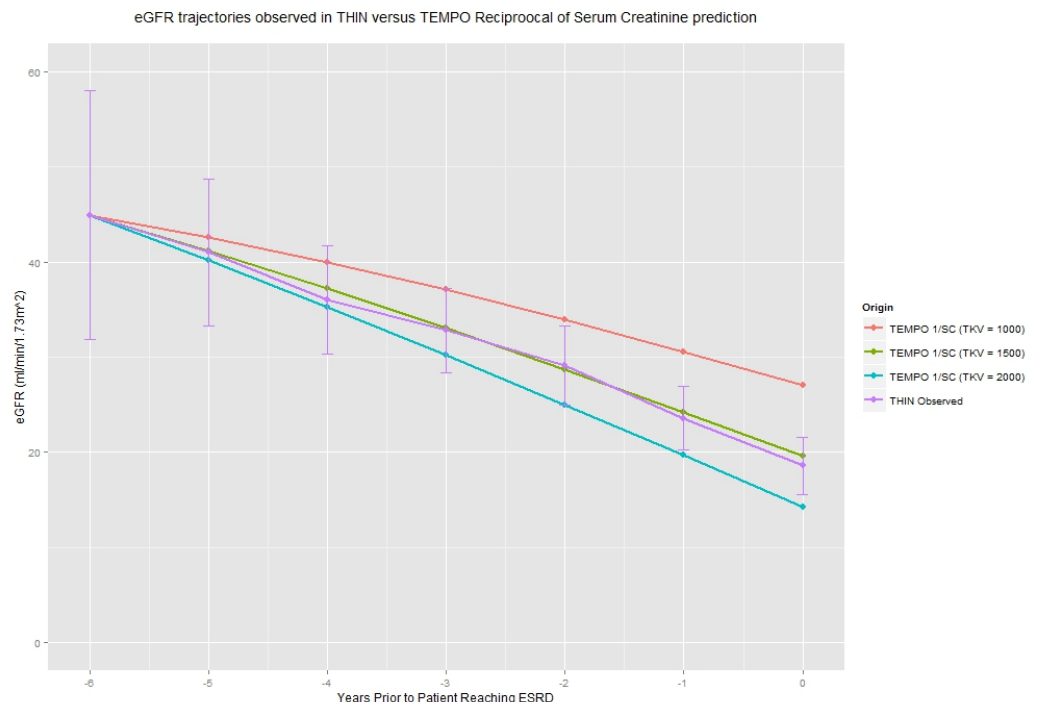
Leeftijdsgroep	Proportie met werk		Jaarlijks salaris (inkomen)				Verdeling
	Vrouw	Man	Vrouw		Man		
			Gemiddelde	SE	Gemiddelde	SE	
<20	40%	40%	€ 14.319,43	€ 1.431,94	€ 15.774,26	€ 1.577,43	Gamma
20-24	40%	40%	€ 28.083,08	€ 2.808,31	€ 29.014,82	€ 2.901,48	Gamma
25-29	81%	91%	€ 38.610,15	€ 3.861,02	€ 39.541,89	€ 3.954,19	Gamma
30-34	81%	91%	€ 45.017,93	€ 4.501,79	€ 48.467,02	€ 4.846,70	Gamma
35-39	78%	93%	€ 47.813,16	€ 4.781,32	€ 55.626,73	€ 5.562,67	Gamma
40-44	78%	93%	€ 47.502,58	€ 4.750,26	€ 59.942,18	€ 5.994,22	Gamma
45-49	75%	91%	€ 47.257,38	€ 4.725,74	€ 62.639,33	€ 6.263,93	Gamma
50-54	75%	91%	€ 47.813,16	€ 4.781,32	€ 63.848,96	€ 6.384,90	Gamma
55-59	48%	75%	€ 48.221,82	€ 4.822,18	€ 64.372,04	€ 6.437,20	Gamma
60-64	48%	75%	€ 46.865,07	€ 4.686,51	€ 63.963,38	€ 6.396,34	Gamma
65-69	0%	0%	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	Gamma
70-74	0%	0%	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	Gamma
75-79	0%	0%	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	Gamma
80-84	0%	0%	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	Gamma
85+	0%	0%	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	Gamma

## 2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

### Validatie

Het model is ontwikkeld in samenwerking met een steering groep van Europese klinische ADPKD experts onder andere om de interne validiteit van het model te toetsen. Zij controleerden of de modelstructuur, de databronnen, probleemformulering en resultaten de klinische praktijk voldoende reflecteren. Het ziektebeloop zoals gesimuleerd door het model werd in samenwerking met klinische experts beoordeeld en afgezet tegen wat zij zien in de klinische praktijk. Verder werd hetzelfde model ook gebruikt voor de NICE beoordeling van tolvaptan in de UK.<sup>15</sup> Hiervoor heeft een Nederlandse reviewersgroep het model ook beoordeeld.

Om te onderzoeken of het ziektebeloop zoals gesimuleerd in het model voldoende overeenkomt met de klinische praktijk is de eGFR data van de TEMPO 3:4 studie (uitgesplitst naar drie groepen met een verschillende TKV op baseline) langs gegevens uit de THIN database gelegd (die beschrijft de UK klinische praktijk). Van de database zijn patiëntkenmerken en eGFR data beschikbaar, maar geen TKV metingen. Geobserveerde eGFR trajecten voordat ESRD optreedt (van 64 patiënten) werden vergeleken met voorspellingen gebaseerd op de TEMPO 3:4 studie in een groep patiënten met gelijke leeftijd (51 jaar), gelijke verdeling geslacht (44% vrouw) en gemiddelde eGFR (44,95 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 6 jaar voordat ESRD optreedt. De TEMPO 3:4 data zijn verdeeld over drie TKV baseline groepen (1.000, 1.500 en 2.000 ml). In figuur 2 staan de vergeleken trajecten weergegeven. Hieruit is af te leiden dat het voorspelde ziektebeloop uit het model redelijk overeenkomt met die zoals waargenomen in de THIN database.



Figuur 2 eGFR afname zoals is voorspeld door het model vergeleken met THIN data

Het ziektebeloop in het model is dus gebaseerd op de TEMPO 3:4 studie, waaronder 68 Nederlandse patiënten. Er wordt aangenomen dat het ziektebeloop ook voor de

Nederlandse patiënten geldt.

Omdat er vrijwel geen Nederlandse data beschikbaar zijn over kosten en utiliteiten bij deze specifieke patiëntengroep, zijn voor deze inputdata specifieke aannames gedaan zoals eerder weergegeven in tabel 3. In gevoeligheidsanalyses moeten zoveel mogelijk van deze aannames getest worden.

### Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

#### Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 11 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyses. Aangezien Zorginstituut Nederland na advisering door de WAR CG, de bovengrens van discontinuering na jaar 4 te laag vond is in een extra univariate gevoeligheidsanalyse ook nog onderzocht wat de invloed was van verhoging van het discontinueringpercentage van 0,5% naar 6%.

**Tabel 11: parameters in de univariate gevoeligheidsanalyses**

Parameter	Base case analyse	Ondergrens	Bovengrens	Bron
ESRD behandeling eGFR startniveau (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	7,8	6,6	9,0	+/- 15%
Behandeleffect op nierfunctie	31,6% (overall populatie)	31,6% (overall populatie)	35,1% (EU subgroup analyse)	TEMPO 3:4 <sup>33</sup> CSR
Behandel discontinuering jaar 4+	0,5%	0%	2,9%	Hogere grens consistent met jaar 3 of TEMPO 3:4 studie
Proportie dat conservatief behandeld wordt	12%	6%	18%	+/- 50%
Kans op een transplantatie	Swedish registry data	-15% kans op alle leeftijden	+15% Kans op alle leeftijden	+/- 15%
Invloed op werkgelegenheid	Otsuka Burden of Illness data	-15% invloed op productiviteit voor alle gezondheids-toestanden	+15% invloed op productiviteit voor alle gezondheids-toestanden	+/- 15%
Extra bezoeken aan nefroloog bij behandeling	2 extra bezoeken in jaar 1, een extra bezoek in jaar 2	2 extra bezoeken in jaar 1, een extra bezoek in jaar 2	4 extra bezoeken in jaar 1, twee extra bezoeken in jaar 2	Potentieel voor toegenomen hoeveelheid bezoeken
Kosten gezondheids-toestanden	Zie tabel 9	- 15% bij alle gezondheidstoe-standen	+ 15% bij alle gezondheids-toestanden	+/- 15%

#### Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Alle parameters zoals gepresenteerd in tabel 13 werden meegenomen in de PSA. 500 patiënten met dezelfde baseline karakteristieken zijn gesimuleerd.

Tabel 13 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

#### *Scenarioanalyses*

In een scenario analyse zijn de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaats zal vinden.

In de TEMPO 3:4 studie bleek het behandel-effect consistent tussen de verschillende CKD subgroepen (1-3). Daarom wordt in de base case analyse aangenomen dat alle patiënten binnen de indicatie baat hebben bij behandeling. Er bestaat echter een grote variatie in start eGFR, TKV en leeftijd die binnen deze indicatie kunnen bestaan. De startwaarden van eGFR, TKV en leeftijd hebben een directe invloed op de onderliggende ziekteprogressie en behandelduur, en dit beïnvloedt de langetermijn klinische uitkomsten en kosten. Daarom is het van belang in een scenarioanalyse na te gaan wat de invloed is van verschillende combinaties van baselinekarakteristieken binnen de indicatie op de kosteneffectiviteit van tolvaptan. Subgroep analyses werden uitgevoerd voor de Nederlandse patiënten uit de TEMPO 3:4 studie en volgens een sub-classificatie van patiënten afhankelijk van hun risico op progressie (op basis van een Mayo Clinic classificatie voor ziekte progressie). In tabel 12 staan de patiëntkenmerken bij start van de behandeling van elke subgroep analyse.

Er zijn door de fabrikant subgroepenanalyses gedaan om de kosteneffectiviteit per CKD stadium inzichtelijk te maken.

De aanname wordt gedaan dat het behandel-effect van tolvaptan ook op de lange termijn (dus na de 3 jaar en 5 jaar studieduur van respectievelijk TEMPO 3:4 en TEMPO 4:4) aanhouden. De invloed van deze aanname op de ICER is onderzocht in een extra analyse.

In het model wordt aangenomen dat de incidentie van nierpijn afhankelijk is van tolvaptan behandeling en onafhankelijk van ziekteprogressie. In een scenarioanalyse is onderzocht wat de invloed is op de uiteindelijke ICER als de incidentie van nierpijn in het model op 0 gezet wordt.

Omdat de productiviteitsgegevens slechts deels op Nederlandse data gebaseerd zijn wordt in een scenarioanalyse onderzocht wat de invloed op de ICER is als productiviteitskosten buiten beschouwing worden gelaten.

In een volgend scenario wordt door de fabrikant bekeken wat de invloed is als de nierfunctie bepaald wordt met een andere methodiek, de CKD-EPI methodiek.

Vanwege het voorkomen van drie gevallen met levertoxiciteit in de tolvaptan behandelarm is in een scenarioanalyse ook gekeken naar de invloed op de ICER als deze drie patiënten een levertransplantatie ondergaan en direct erna overlijden.

De fabrikant heeft in de base-case analyse geen disutiliteit meegenomen gerelateerd aan de tolvaptan behandeling. Het lijkt echter aannemelijk dat er bijwerkingen zijn die wel degelijk een impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten (denk aan veel dorst en een aanzienlijke hoeveelheid water moeten drinken per dag). Daarom is in een scenarioanalyse onderzocht wat de invloed is van een disutiliteit van 0,0123 voor tolvaptan behandeling.

**Tabel 12 Patiëntkenmerken zoals gebruikt in scenario-analyses**

<b>CKD Stage</b>	<b>TKV (mL)</b>	<b>eGFR (mL/min/ 1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Age (years)</b>	<b>Gender (% F)</b>
All stages (base case )	<u>1,692.30</u>	<u>81.61</u>	<u>38.70</u>	<u>48.40%</u>
<u>Dutch patient characteristics</u> (TEMPO 3:4)	<u>2058.17</u>	<u>80.21</u>	<u>37.50</u>	<u>30.3%</u>

<i>Characteristics by Mayo Clinic classification based on TEMPO 3:4 baseline characteristics</i>				
Subclass 1C-1E	1707.43	81.37	38.46	48.40%

**Tabel 13. Verdelingen en parameter grenzen gebruikt in PSA**

Parameter	Verdeling	Base case analyse [SE]	Ondergrens	Bovengrens	Bron
<b>Baseline patiëntprofiel</b>					
Huidige leeftijd (jaren)	Normaal	38.7 [0.19]	1	100	TEMPO 3:4, mean for both arms
Geslacht (% vrouw)	Beta	48.4% [1.3%]	0%	100%	TEMPO 3:4, mean for both arms
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Normaal	81.61 [0.57]	15	300	TEMPO 3:4, mean for both arms
Total kidney volume (ml)	Normaal	1692.3 [23.82]	0	10,000	TEMPO 3:4, mean for both arms
<b>Ziekteprogressie (percentage TKV verandering van baseline observed over trial periode in placebo (no active treatment) arm)</b>					
Jaar 1	Normaal	5.05 [0.44]	No limit	No limit	TEMPO 3:4
Jaar 2	Normaal	11.49 [0.55]	No limit	No limit	TEMPO 3:4
Jaar 3	Normal	18.85 [0.84]	No limit	No limit	TEMPO 3:4
<b>Behandeleffect</b>					
<i>Jaarlijkse eGFR slope, jaar 1-3</i>					
Placebo (no active treatment) arm	Normaal	-3.81 [0.30]	No limit	No limit	TEMPO 3:4
Tolvaptan arm	Normaal	-2.61 [0.34]	No limit	No limit	
<i>Behandeleffect op nierfunctie toegepast na studie follow-up (3 years)</i>					
Reductie in jaarlijkse nierfunctie vermindering (%)	Normaal	31.6% [7.77%]	No limit	No limit	TEMPO 3:4
<i>Behandel discontinuering</i>					
Percentage discontinuering					
Jaar 1	Beta	15.30% [1.16%]	0%	100%	TEMPO 3:4
Jaar 2	Beta	6.51% [0.86%]	0%	100%	TEMPO 3:4
Jaar 3	Beta	2.89% [0.61%]	0%	100%	TEMPO 3:4
Jaar 4+	Beta	0.50% [0.20%]	0%	100%	Aanname
Treatment cost weighting					
Jaar 1	Beta	0.39 [0.01]	0	1	Calculated from TEMPO 3:4
Jaar 2	Beta	0.59 [0.01]	0	1	Calculated from TEMPO 3:4
Jaar 3	Beta	0.68 [0.01]	0	1	Calculated from TEMPO 3:4
Jaar 4+	Beta	0.50 [0.01]	0	1	Assumed
<i>Incidence of significant kidney pain events (annual probability)</i>					
Placebo (no active treatment) arm					
CKD stage 1	Beta	0.07 [0.004]	0	1	TEMPO 3:4
CKD stage 2	Beta	0.07 [0.004]	0	1	TEMPO 3:4
CKD stage 3	Beta	0.07 [0.004]	0	1	TEMPO 3:4
CKD stage 4	Beta	0.07 [0.004]	0	1	TEMPO 3:4
Tolvaptan arm					

CKD stage 1	Beta	0.05 [0.003]	0	1	TEMPO 3:4	
CKD stage 2	Beta	0.05 [0.003]	0	1	TEMPO 3:4	
CKD stage 3	Beta	0.05 [0.003]	0	1	TEMPO 3:4	
CKD stage 4	Beta	0.05 [0.003]	0	1	TEMPO 3:4	
CKD stage 5/ESRD	Beta	0.07 [0.004]	0	1	TEMPO 3:4	
<b>Conservative care in ESRD</b>						
Proportion that receive conservative care upon ESRD onset	Beta	0.120 [0.105]	0	1	Evans <i>et al</i> 2010 <sup>59</sup>	
Proportion that receive conservative care after graft failure	Beta	0.120 [0.105]	0	1	Assumed equal to above	
<b>Dialysis modality distribution</b>						
Proportion CHD	Beta	0.574 [0.086]	0	1	Adarkwah 2013; <sup>23</sup>	
Proportion LCHD	Beta	0.123 [0.018]	0	1	0.82 probability of haemodialysis. Assumption that 70% of HD patients would receive CHD	
Proportion HHD	Beta	0.123 [0.018]	0	1		
Proportion CCPD	Beta	0.074 [0.011]	0	1	Adarkwah 2013; <sup>23</sup>	
Proportion CAPD	Beta	0.106 [0.016]	0	1		
<b>Transplant</b>						
Proportion of transplanted organs from a living donor	Beta	0.457 [0.069]	0	1	RENINET, 2013. <sup>21</sup>	
Annual probability of transplant (by age group)	18-34	Beta	0.660 [0.099]	0	1	Based on Swedish transplant registry data
	35-44	Beta	0.282 [0.042]	0	1	
	45-54	Beta	0.132 [0.020]	0	1	
	55-64	Beta	0.137 [0.021]	0	1	
	65+	Beta	0.032 [0.005]	0	1	
<b>Annual costs of tolvaptan treatment</b>						
<i>Administration &amp; monitoring</i>						
Year 1	Gamma	€140.25 [€21.04]	0	No limit	11 x additional biochemistry tests: <sup>29</sup>	
Year 2	Gamma	€102.00 [€15.30]	0	No limit	8 x additional biochemistry tests: <sup>29</sup>	
Subsequent years	Gamma	€51.00 [€7.65]	0	No limit	4 x additional biochemistry tests: <sup>29</sup>	
<i>Increased nephrologist visits</i>						
Year 1	Gamma	€283.71 [€42.56]	0	No limit	2 x additional visits: <sup>28</sup>	
Year 2	Gamma	€141.85 [€21.28]	0	No limit	1 x additional visit: <sup>28</sup>	

Subsequent years	Gamma	€0.00 [€0.00]	0	No limit	No additional visits
<b>Annual health state costs (CKD 1 to CKD 5 pre-dialysis, including complications)</b>					
CKD stage 1	Gamma	€593.29 [€88.99]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>34</sup>
CKD stage 2	Gamma	€615.15 [€92.27]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>34</sup>
CKD stage 3	Gamma	€948.37 [€142.26]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>34</sup>
CKD stage 4	Gamma	€1592.36 [€238.85]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>34</sup>
CKD stage 5 (prior to ESRD treatment)	Gamma	€2,288.81 [€343.32]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>34</sup>
Serious kidney pain event	Gamma	€1,269.41 [€190.41]	0	No limit	NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie <sup>67</sup>
<b>Annual costs of background management of ADPKD and related complications, in addition to ESRD treatment</b>					
CKD stage 5	Gamma	€2,288.81 [€343.32]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>34</sup>
<i>HD/PD costs</i>					
Cost of HD access	Gamma	€4,442.10 [€662.32]	0	No limit	De Wit 1998 - Inflated to 2014 costs <sup>27</sup>
Cost of PD access	Gamma	€5,233.57 [€785.04]	0	No limit	De Wit 1998 - Inflated to 2014 costs <sup>27</sup>
<b>Annual costs of conservative care, dialysis and dialysis related complications</b>					
Conservative Care	Gamma	€2,288.81 [€343.32]	0	No limit	De Wit et al 1998 – inflated to 2014 costs <sup>27</sup>
CHD	Gamma	€93,713.65 [€14,057.05]	0	No limit	
LCHD	Gamma	€ 82,053.85 [€12,308.08]	0	No limit	
HHD	Gamma	€ 73,647.35 [€11,047.10]	0	No limit	
CCPD	Gamma	€ 78,317.70 [€11,747.66]	0	No limit	
CAPD	Gamma	€ 60,886.19 [€9,132.93]	0	No limit	
<b>Transplant costs</b>					
Living donor transplant cost	Gamma	€72,331.25 [€10,849.69]	0	No limit	Oostenbrink et al - pre and peri transplant costs - inflated to 2014 costs <sup>32</sup>
Deceased donor transplant cost	Gamma	€61,156.55 [€9,137.48]	0	No limit	
Maintenance Year 1	Gamma	€10,412.37 [€1,561.86]	0	No limit	Oostenbrink et al - post transplant costs (average of live/deceased donor costs) <sup>32</sup>
Maintenance Year 2+	Gamma	€10,412.37 [€1,561.86]	0	No limit	

<b>Health-related utility</b>					
<i>Disutility of CKD relative to general population</i>					
CKD stage 1	Beta	0.000 [0.000]	0	1	Gorodetskaya <i>et al.</i> , 2005 <sup>24</sup>
CKD stage 2	Beta	0.000 [0.000]	0	1	Gorodetskaya <i>et al.</i> , 2005 <sup>24</sup>
CKD stage 3	Beta	0.030 [0.05]	0	1	Gorodetskaya <i>et al.</i> , 2005 <sup>24</sup>
CKD stage 4	Beta	0.050 [0.046]	0	1	Gorodetskaya <i>et al.</i> , 2005 <sup>24</sup>
CKD stage 5	Beta	0.222 [0.069]	0	1	Lee <i>et al.</i> , 2005; ESRD pre-dialysis (EQ-5D; age standardised) <sup>26</sup>
Disutility associated with serious kidney pain (3 month duration)	Beta	0.051 [0.008]	0	1	Estimated via Dolan, P. (1997). <i>Med Care.</i> 35(11):1095-108 <sup>35</sup>
<i>Disutility of ESRD relative to general population</i>					
Conservative Care	Beta	0.397 [0.060]	0	1	Assumed equal to dialysis
CHD/LCHD	Beta	0.397 [0.060]	0	1	De Wit <i>et al.</i> , 2002 (EQ-5D VAS) <sup>27</sup>
HHD	Beta	0.397 [0.060]	0	1	De Wit <i>et al.</i> , 2002 (EQ-5D VAS) <sup>27</sup>
PD	Beta	0.376 [0.056]	0	1	De Wit <i>et al.</i> , 2002 (EQ-5D VAS) <sup>27</sup>
Transplant Year 1	Beta	0.148 [0.070]	0	1	Lee <i>et al.</i> , 2005; ESRD transplant: (EQ-5D; age standardised) <sup>26</sup>
Transplant Year 2+	Beta	0.082 [0.023]	0	1	Lee <i>et al.</i> , 2005; ESRD transplant: (EQ-5D; age standardised) <sup>26</sup>





### 3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

#### 3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met tolvaptan resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie tabel 14).

**Tabel 14: Incrementele effecten van behandeling met tolvaptan versus best ondersteunende zorg, discontering 1,5%**

	<i>BSC</i>	<i>Tolvaptan</i>	<i>Incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	21.90	23.45	1.55
QALYs	19.58	21.30	1.73

Verder valt uit tabel 15 af te leiden dat patiënten gemiddeld bijna 14 jaar behandeld werden met tolvaptan, als ze stoppen als ze in CKD stadium 5 terecht komen. En dat de patiënten die met tolvaptan behandeld werden zich langer in CKD1-4 stadia bevonden dan BSC patiënten en korter in het ESRD stadium.

#### 3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met tolvaptan resulteert in € 138.442 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 14 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

**Tabel 14: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van tolvaptan versus BSC, discontering 4%**

	<i>BSC</i>	<i>Tolvaptan</i>	<i>incrementeel</i>
<b>Directe kosten</b>	€245,265	€427,072	€181,807
<i>Behandelskosten</i>	€0	€221,487	€221,487
<i>CKD 1-4</i>	€11,630	€12,937	€1,307
<i>ESRD behandeling</i>	€233,635	€192,649	-€40,986
<b>Productiviteit (inkomen)</b>	- €529,328	- €572,693	€43,364
<i>CKD 1-4</i>	- €433,460	- €511,048	€77,588
<i>ESRD behandeling</i>	- €95,868	- €61,646	-€34,222
<b>Total cost</b>	<b>€284,063</b>	<b>€145,621</b>	<b>€138,442</b>



Tabel 15: Incrementele effecten van behandeling met tolvaptan versus BSC

Best ondersteunende zorg					Tolvaptan behandeling					
ADPKD ziekte progressie										
Event	Cumulative Prevalence	Adjusted Survival	Median time to event (years)	Mean time to event (years)	Cumulative Prevalence	Adjusted Survival	Median time to event (years)	Mean time to event (years)	Incrementeel	
ESRD	98,3%	0,0%	13	13	97,1%	0,0%	17	17	4 jaar	
Death	100,0%	0,0%	24	28	100,0%	0,0%	27	30	2 jaar	
<b>Percentage ESRD within x years:</b>		11	0,1%		<b>Percentage ESRD within 11 years</b>		0,0%			
<b>Mean age at ESRD</b> (among progressors)			52,10		<b>Mean age at ESRD</b> (among progressors)			55,80		3,7 jaar
<b>Mean age at death</b>			66,60		<b>Mean age at death</b>			68,75		2,15 jaar
Estimated years per patient at each CKD stage:										
CKD Stage	Mean	SD	95% CI on Mean		CKD Stage	Mean	SD	95% CI on Mean		Incrementeel
CKD 1	0,00	0,00	(0, 0)		CKD 1	0,00	0,00	(0, 0)		0
CKD 2	5,62	0,48	(5.57, 5.66)		CKD 2	7,12	0,49	(7.08, 7.17)		1,5 jaar
CKD 3	5,30	0,48	(5.26, 5.34)		CKD 3	6,77	0,76	(6.7, 6.84)		1,47 jaar
CKD 4	2,41	0,38	(2.38, 2.45)		CKD 4	3,07	0,38	(3.04, 3.1)		0,66 jaar
<b>Mean years on treatment (per patient):</b>							13,73			
Renal Failure	Mean	SD	95% CI on Mean		Renal Failure	Mean	SD	95% CI on Mean		Incrementeel
ESRD	14,58	0,73	(14.51, 14.64)		ESRD	13,09	1,09	(12.99, 13.18)		-1,49 jaar
<b>Mean years on dialysis</b>			4,29		<b>Mean years on dialysis</b>			4,03		-0,26 jaar
<b>Mean years with functioning transplant</b>			8,90		<b>Mean years with functioning transplant</b>			7,72		-1,18 jaar
<b>Mean years on conservative care</b>			0,25		<b>Mean years on conservative care</b>			0,24		-0,01 jaar
<b>Mean number of transplants (cohort):</b>			263,52		<b>Mean number of transplants (cohort):</b>			238,79		-24,72 voorkomen transplantaties



### 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 89.520 per LYG en € 80.079 per QALY ten opzichte van BSC (zie tabel 16).

<b>Tabel 16: Incrementele kosteneffectiviteit van tolvaptan versus BSC</b>		<b>Zonder discontering</b>
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 89.520/LYG	€83,154
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 80.079/QALY	€77,988

### 3.4 Gevoeligheidsanalyses

In tabel 17 staan de resultaten van de door de fabrikant uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyses gepresenteerd. Uit deze analyses blijkt verandering in waarde van de onderzochte parameters geen grote impact te hebben op de resultaten (ICER blijft tussen de €80.000 en €90.000 per QALY). Het aantal uitgevoerde gevoeligheidsanalyses is echter te beperkt en de invloed van meerdere parameters had onderzocht moeten worden. De resultaten zijn in een tornadodiagram gepresenteerd in figuur 4.

**Tabel 17 Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses**

<b>Onderwerp</b>	<b>ICER (€/LYG)</b>		<b>ICER (€/QALY)</b>	
	lower	upper	lower	upper
ESRD therapy eGFR start level (mL/min/1.73m2) [9.0 vs. 6.6]	86,082	89,691	77,684	80,248
Treatment effect on renal function [35.1% vs. 31.6%]	78,250	89,520	69,918	80,079
Treatment discontinuation year 4+ [0% vs. 2.9%]	88,474	95,795	78,855	85,415
Proportion that receive conservative care [0.18 vs. 0.06]	84,856	94,195	77,005	82,831
Probability of receiving a transplant [+/- 0.15]	54,050	95,219	46,702	87,222
Generic price erosion [0% vs. 50% at 7 years]	53,096	89,520	47,777	80,079
Impact on employment [-/+ 15%]	88,464	95,021	79,033	85,000
Additional nephrology visits [0 additional visits vs. 3x additional visits]	89,520	89,761	80,079	80,295
Health state costs [+/- 15%]	85,671	93,369	76,637	83,522

Hogere sterftcijfers in CKD1-4 module (HR 2.0)		86.190
Treatment discontinuation year 4+ 6%		92.441
<b>Scenario analyses</b>		
Dutch TEMPO 3:4 patient characteristics	78,760	72,549
Mayo clinic subclass 1C-1E	88,662	79,561
Subgroepanalyses per CKD stadium: - CKD 1 patiënten (dynamisch versus statische methodiek) - CKD 2 patiënten (dynamisch versus statische methodiek) - CKD 3 patiënten (dynamisch = statische methodiek)		92.000- 209.000  51.000-75.000 30.000
Inclusie van disutiliteit door tolvaptan behandeling (0,0123)		86.269
Inclusie van drie gevallen met levertoxiciteit		83.544
Nierfunctie bepaling op basis van CKD-EPI		99.000
Exclusie van productiviteitskosten		105.163
Geen behandel effect meer na 5 jaar behandelen		481.983
Incidentie van nierpijn is 0		79.918

In twee extra scenarioanalyses heeft de fabrikant inzicht gegeven in de kosteneffectiviteit per subgroep patiënten (CKD-stadium 1-3). Ze deden dit door op een dynamische (wisselende) manier het behandel effect toe te passen en door het behandel effect op een constante (niet wisselende) manier toe te passen. Uit de resultaten blijkt zoals te verwachten was, dat de ICER van patiënten in CKD stadium 1 bij beide benaderingen hoger ligt dan de gemiddelde ICER. Bij de dynamische aanpak is het verschil niet zo groot maar bij de constante aanpak is het verschil ruim twee keer zo groot. De ICERs in CKD stadium 2 en 3 liggen met beide aanpakken onder de gemiddelde ICER. Zie ook tabel 17 en het tornadodiagram in figuur 4.

De aanname wordt gedaan dat het behandel effect van tolvaptan na 5 jaar aanhoudt totdat ESRD optreedt. In een scenario heeft de fabrikant zichtbaar gemaakt wat de ICER wordt als er na 5 jaar behandelen geen effect meer zou zijn, zoals weergegeven in tabel 17. Gezien de aanzienlijk hoge ICER kan geconcludeerd worden dat behandel effect op de lange termijn een enorme invloed heeft op de kosteneffectiviteit van tolvaptan (zie ook figuur 4).

Uit tabel 17 is af te leiden dat verandering van de incidentie van nierpijn in het model weinig invloed heeft op de ICER.

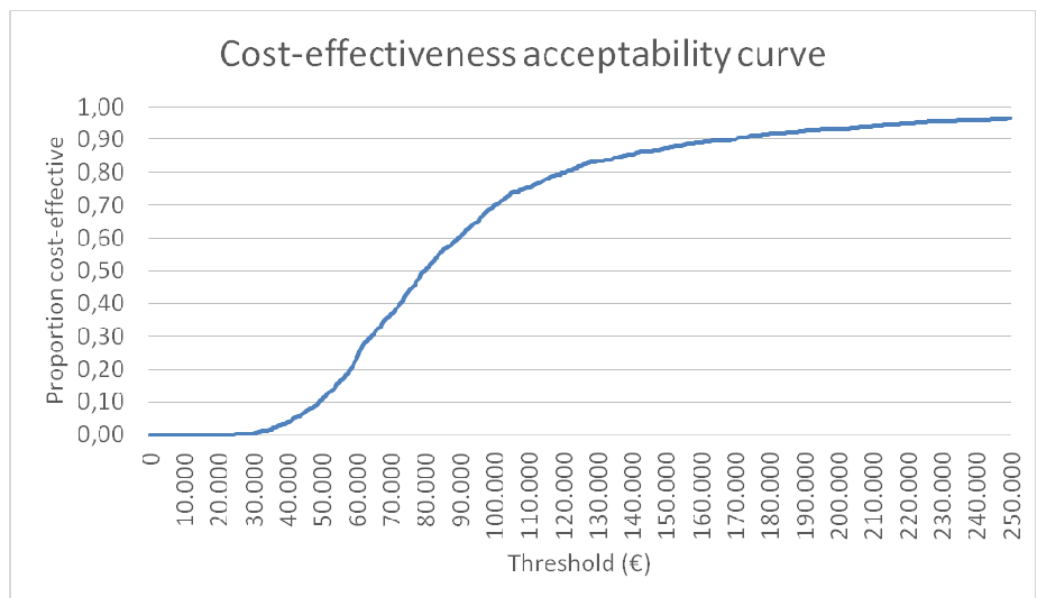
Door het excluderen van de productiviteitskosten uit de analyse wordt de ICER een stuk ongunstiger.

Aangezien het behandel effect van tolvaptan in de Nederlandse subpopulatie van de TEMPO 3:4 studie iets groter leek dan in de totale populatie (35,1% versus 31,6%) leidt het gebruik van de Nederlandse TEMPO 3:4 data tot een lagere ICER dan die in de base-case analyse. Een analyse die corrigeert voor baseline karakteristieken zodat de populatie meer lijkt op de Nederlandse was zinniger geweest.

Als een andere methodiek van nierfunctie bepaling gebruikt wordt (CKD-EPI effect is -26,4%) dan wordt de ICER substantieel hoger.

In de scenarioanalyse waarbij ervan uitgegaan wordt dat er 0,3% van de patiënten een leververgiftiging heeft opgelopen en onmiddellijk een levertransplantatie moet ondergaan, waarna ze meteen overlijden, resulteert een ICER van €83.544 per QALY. Dit is niet echt substantieel hoger dan de base-case ICER. Het meenemen van een disutiliteit voor tolvaptan behandeling heeft ook geen grote invloed op de ICER.

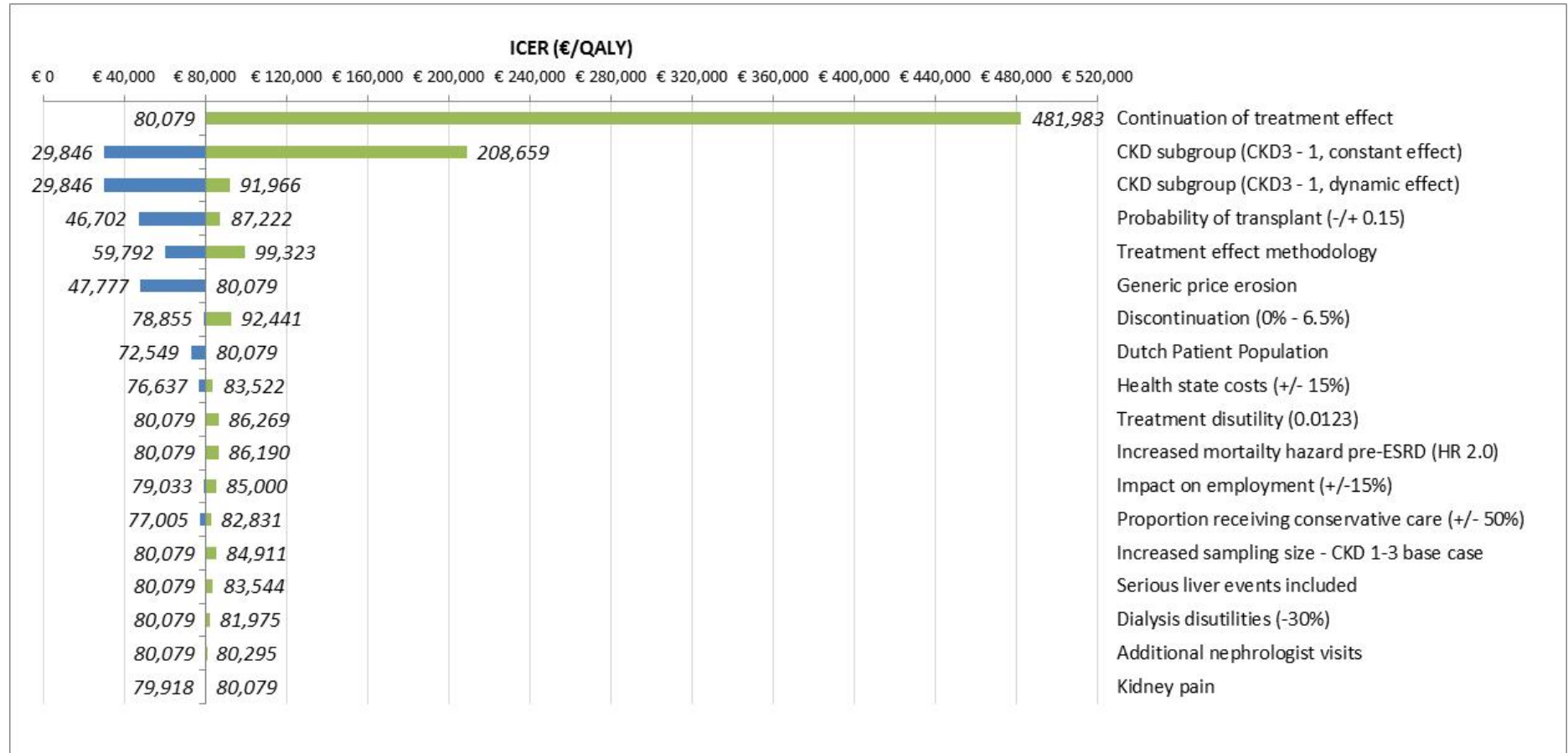
Figuur 3 geeft de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) weer. Bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat tolvaptan kosteneffectief is ca 50%, bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is deze kans 10%.



Figuur 3: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen tolvaptan vs best ondersteunende zorg







Figuur 4: Tornado diagram van de vergelijking tussen tolvaptan vs best ondersteunende zorg



## 4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met tolvaptan een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. De aanvrager rapporteert een deterministische ICER van €80.079 per QALY en verwacht dat bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is 50% bedraagt.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- Er lijken grote verschillen te bestaan tussen de Nederlandse en de Engelse kosteneffectiviteitsanalyse wat betreft het totale aantal levensjaren in beide behandelarmen. De fabrikant verklaart dit met name door de veel hogere kansen op transplantaties in Nederland (gebaseerd op Zweedse data) dan in Engeland. De invloed hiervan op de uiteindelijke ICER wordt niet inzichtelijk gemaakt door de fabrikant en de vraag is hoe realistisch de Zweedse transplantatiegegevens zijn voor de Nederlandse situatie. Een factor die van grote invloed is op dit verschil in uitkomsten tussen de Nederlandse en Engelse beoordeling is het verschil in disconteringspercentage voor effecten (1,5% versus 3,5%). Daarnaast noemt de fabrikant nog enkele andere factoren die van invloed kunnen zijn op het verschil tussen de Nederlandse en Engelse beoordeling maar daarbij worden geen cijfers gegeven (denk aan factoren als overlevingskansen na een transplantatie en overlevingskansen na dialyse). Het is dus lastig in te schatten in hoeverre de gebruikte inputgegevens representatief zijn voor de Nederlandse situatie en betere onderbouwing daarvan is vereist.
- Er zijn verschillende methodieken beschikbaar voor het meten van eGFR. In de base case analyse wordt nu uitgegaan van de serum creatinine (reciproke) methodiek. Het effect van behandeling met tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg wordt met gebruik van deze methodiek geschat op jaarlijks 31,6% minder nierfunctie afname. Als er echter een andere methodiek wordt aangehouden, de zogenaamde CKD-EPI methodiek (26,1% minder nierfunctie afname) dan heeft dat invloed op de kosteneffectiviteit. De fabrikant moet daarom goed onderbouwen waarom er in de base case analyse voor de serum creatinine methodiek wordt gekozen en moet nagaan wat er in de Nederlandse klinische praktijk de meest geëigende methode is.
- Veel transitiekansen zijn gebaseerd op buitenlandse data (o.a. transplantatiekansen, sterftetekansen na dialyse en na transplantatie) en het is onduidelijk in hoeverre die kansen van toepassing zijn op de Nederlandse situatie. Deze gegevens moeten beter onderbouwd worden, bijvoorbeeld door de consultatie van Nederlandse klinische experts.
- Het discontinueringspercentage na 4 jaar behandelen lijkt aan de lage kant en moet naar boven bijgesteld worden
- De sterftecijfers van patiënten in de CKD1-4 stadia worden nu gelijk gesteld aan de sterftecijfers van de algemene Nederlandse bevolking. De plausibiliteit van deze aanname moet geverifieerd worden bij Nederlandse klinische experts.
- De gebruikte disutiliteiten voor CKD stadia, nierpijn en transplantaties zijn gebaseerd op buitenlandse data, dus het is niet duidelijk in hoeverre dit

representatief is voor de Nederlandse situatie.

- Gegevens over zorggebruik zijn niet afkomstig van Nederlandse bronnen, maar van 6 andere Europese landen. De aan het zorggebruik gerelateerde kostengegevens zijn wel afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen. Verder geeft de beroepsgroep aan dat er bij tolvaptanbehandeling rekening gehouden moet worden met een toename in aantal polikliniekbezoeken in verband met maandelijkse controle van de leverenzymen gedurende de eerste 18 maanden van behandeling. Het wordt niet duidelijk uit de zorggebruikgegevens of hiermee rekening gehouden is.

- Er bestaat nog veel onzekerheid over de schatting van de productiviteitsdata. Deze zijn afkomstig van een Noorse patiëntenpopulatie, maar de gerelateerde salarissen en werkgelegenheidsgegevens zijn wel op Nederland gebaseerd. De gebruikte Nederlandse salarissen lijken aan de hoge kant, Zorginstituut vraagt zich af of dit fulltime salarissen zijn en of ook rekening gehouden is met percentages parttimers. Verder is er gebruik gemaakt van de human capital methode om de productiviteitskosten te schatten, Zorginstituut Nederland wil deze kosten geschat zien op basis van de frictiekosten methode, want de productiviteitsbesparingen door tolvaptan behandeling (die een grote invloed hebben op de uiteindelijke ICER) lijken nu overschat te worden.

Zorginstituut Nederland concludeert, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad, dat er door alle onzekerheden in de inputgegevens en aannames geen betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over de kosteneffectiviteit van tolvaptan in de Nederlandse situatie. Zo lijken er een aantal aannames van grote invloed op de ICER: lange termijn effecten van tolvaptan, exclusie van productiviteitskosten, toegepaste methodiek van nierfunctie bepaling, gebruikte kansen op transplantatie. Daarnaast zijn er nog een aantal aannames die een kleine invloed hebben maar als deze samen in de base-case analyse toegepast zouden worden toch een grote invloed zouden kunnen hebben (disutiliteit voor tolvaptan behandeling, verhoging sterftecijfer in CKD1-4, verhoging discontinueringspercentage na 4 jaar). De inputgegevens en aannames die nu zijn gebruikt voor de base case analyse zijn niet voldoende onderbouwd voor de Nederlandse klinische praktijk en verwacht wordt dat de kosteneffectiviteit voor de Nederlandse situatie ongunstiger zal zijn dan zoals geschat door de aanvrager.

## 5 Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken Tolvaptan, 2015.
2. European ADPKD Forum. Translating science into policy to improve ADPKD care in Europe. A report by the European ADPKD Forum. January 2015. URL: [www.pkdinternational.org/EAF ADPKD Policy Report 2015](http://www.pkdinternational.org/EAF_ADPKD_Policy_Report_2015), assessed September 2015.
3. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85.
4. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004;17:1029-1034
5. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 StudyGroup. *Lancet* 1999; 353: 103-107
6. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-639
7. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-342
8. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival analyses of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; Suppl 4:iv15-25.
9. Shaw C, Simms RJ, Pitcher D, et al. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1910-1918.
10. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnosis criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1994; 343:824-827.
11. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; Epub ahead of print. DOI: 10.1038/nrneph.2015.128
12. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEJM* 2012; 367:2407-18.
13. Clinicaltrials.gov, Open-label tolvaptan study in subjects with ADPKD (TEMPO 4/4). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01214421?term=tolvaptan+AND+ADPKD&rank=1>, assessed September 2014.
14. Erickson KF, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 2013 Sep 17;159(6):382-9.
15. National Institute for Health and Care excellence. Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease. Technology appraisal guidance. 28 October 2015.
16. Ars E, Bernis G, Martínez V, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:iv95-iv105.
17. Clinical Guidelines for Polycystic Kidney Disease 2014 Advisory Committee. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. July 2015. URL; [http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/PKD\\_eng.pdf](http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/PKD_eng.pdf); assessed September 2015.
18. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K, et al. Autosomal-dominant polycystic

- kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2015; 88:17-27.
19. Evans DW, Ryckelynck JP, Fabre E, et al. Peritonitis-free survival in peritoneal dialysis: an update taking competing risks into account. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2315-22.
  20. Otsuka. Nordic Burden of Illness study.
  21. RENINET Data 2013.
  22. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *Journal of Palliative Medicine*.. 2012;15(2):228-35.
  23. Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers S. To treat or not to treat? Cost-effectiveness of ace inhibitors in non-diabetic advanced renal disease - a Dutch perspective. *Kidney Blood Press Res* 2013;37(2-3):168-80.
  24. Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(6):2801-8.
  25. Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2014 Feb;63(2):214-26.
  26. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(11):1777-83.
  27. de Wit GA, Merkus MP, Krediet RT, et al.; Health profiles and health preferences of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Jan;17(1):86-92.
  28. Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2010.
  29. Nederlandse Zorgautoriteit, DBC zorgproducten tariefapplicatie; <http://dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/Welkom.aspx>. 2015.
  30. Zorginstituut Nederland; Gipdatabank; [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl).
  31. Nederlandse Zorgautoriteit; Open DIS Data. [www.opendis.nl](http://www.opendis.nl).
  32. Oostenbrink JB, Kok ET, Verheul RM. A comparative study of resource use and costs of renal, liver and heart transplantation. *Transpl Int* 2005 Apr;18(4):437-43.
  33. TEMPO 3:4 Clinical Study Report.
  34. Otsuka: An evaluation of medical resource utilization in subjects with ADPKD in Europe Final Report April 18, 2014.
  35. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997 Nov;35(11):1095-108.

**Budget Impact Analyse tolvaptan (Jinarc®)  
bij de behandeling van autosomaal dominante  
polycysteuze nierziekte (ADPKD)**

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        14 december 2015  
Status       Definitief





## Colofon

Zaaknummer	2015011222
Volgnummer	2015030126
Contactpersoon	Mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	S.Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Inleiding—5**

<b>1</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—8
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie—8
<b>2</b>	<b>Budgetimpact—9</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—11</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—13</b>



## Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als tolvaptan (Jinarc®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel, gezien het belang van de volksgezondheid, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

### **Geregistreerde indicatie**

Tolvaptan (Jinarc®) heeft op 26 februari 2015 een positieve opinie gekregen van de CHMP voor registratie in de indicatie autosomaal dominant polycysteuze nierziekte (ADPKD; autosomal dominant polycystic kidney disease).

Tolvaptan is geïndiceerd voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.<sup>1</sup>

Voor patiënten met deze aandoening is op dit moment geen specifieke behandeling beschikbaar. De behandeling richt zich op de symptomen van ADPKD, zoals hematurie, pijn, nierstenen en jicht. Verder kan de bloeddruk van patiënten onder controle worden gehouden met ACE-remmers, en worden patiënten behandeld met statines. Geen van deze behandelingen heeft een bewezen effect op de progressie van de ziekte.

### **Patiëntenpopulatie**

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) is een chronische aandoening welke wordt gekarakteriseerd door vorming van cysten in beide nieren. ADPKD kent een progressief beloop met een toename van de omvang en van het aantal cysten. Cysten kunnen ook op andere plekken in het lichaam ontstaan, voornamelijk in de lever maar ook in de pancreas, hersenen of in arteriële bloedvaten. ADPKD resulteert in een vergroting van de nieren en is een belangrijke oorzaak van chronische nierziekte (CKD stadium 1 - 4) en nierfalen (CKD stadium 5) (zie figuur 1).<sup>2</sup>

Aan ADPKD gerelateerde symptomen zoals pijn verlagen de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) significant.<sup>3</sup> Naarmate de nierfunctie afneemt verslechtert de HRQoL.<sup>4</sup> De stadiëring van de chronische nierziekte vindt plaats op basis van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate; eGFR). Zie figuur 1 met de stadia van chronische nierschade.<sup>2</sup>

*Figuur 1: Stadia van chronische nierschade (CKD-stadia)*

Tabel 1 Stadia van chronische nierschade zoals gedefinieerd in de Amerikaanse K/DOQI-richtlijnen

Stadium	eGFR
1	$\geq 90$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> én persisterende (micro)-albuminurie of persisterende en specifieke sedimentafwijkingen
2	60 tot 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> én persisterende (micro)-albuminurie of persisterende en specifieke sedimentafwijkingen
3	30 tot 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
4	15 tot 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
5	< 15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

De nierfunctie begint doorgaans af te nemen vanaf een leeftijd van begin 40 waarbij de glomerulaire filtratiesnelheid tussen de 4,4 en 5,9 ml/min per jaar afneemt.<sup>6</sup> De afname in de GFR is direct gerelateerd aan het volume van de nier en de cysten.

De gemiddelde leeftijd waarop nierfalen optreedt, is afhankelijk van het genotype en is 54 jaar voor PKD1 ADPKD en 74 jaar voor PKD2 ADPKD.<sup>7,8</sup>

Bij eindstadium nierfalen zijn interventies, zoals dialyse en transplantaties, vereist welke een substantiële klinische en economische impact hebben.<sup>9,10</sup> Additionele data uit een grootschalige retrospectieve cohortstudie (52.608 patiënten op niervervangende therapie inclusief 3.598 ADPKD-patiënten) lieten zien dat ADPKD-patiënten bij een mediane leeftijd van 55 jaar starten met niervervangende therapie en dat dit in de laatste 10 jaar niet substantieel gewijzigd is.<sup>11</sup> Patiënten met ADPKD hebben een aanzienlijk lagere gemiddelde levensverwachting dan de gemiddelde populatie (70 versus 81 jaar)<sup>11,12</sup> en de meeste ADPKD-patiënten overlijden ten gevolge van hartziekte, infecties, intracraniale aneurysmata en hypertensieve intracerebrale bloedingen.<sup>6</sup>

# 1 Uitgangspunten

## 1.1 Aantal patiënten

Het aantal patiënten wordt berekend op basis van de geregistreerde indicatie. Hierin staat dat tolvaptan geïndiceerd wordt voor:

- ADPKD
- In volwassenen
- Met chronische nierschade-stadia 1-3
- Met bewijs voor snelle progressie

Er wordt uitgegaan van een prevalentie van 3,56 patiënten per 10.000, zoals gevonden in een groot Europees onderzoek<sup>13,14</sup> uitgevoerd in opdracht van de fabrikant van tolvaptan. Met een inwonertal van circa 16.9 miljoen in Nederland wordt het totaal aantal ADPKD patiënten in Nederland geschat op 6019. Er wordt aangenomen dat dit totale aantal over de komende drie jaar gelijk blijft. 98% van deze patiënten is volwassen, zo blijkt uit een studie van Neumann et al.<sup>15</sup> Op basis van Frans onderzoek<sup>16</sup> en marktonderzoek in Europa bij 120 nefrologen door de fabrikant<sup>17</sup> wordt geschat dat ca 15% van deze patiënten in CKD-stadium 1 zit, ca 15% in CKD-stadium 2 en ca 20% in CKD-stadium 3. Op basis van onderzoek van de fabrikant<sup>18</sup> is aangenomen dat 15% van de patiënten in CKD stadium 1 snelle progressie heeft, 20% in CKD-stadium 2 en 40% in CKD-stadium 3. Uitgaande van deze aannames zijn er in Nederland in 2016, 2017 en 2018 ongeveer 780 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan (zie tabel 1).

Jaar	2016			2017			2018		
CKD Ziektestadium	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Totaal aantal ADPKD patiënten in Nederland	6019			6019			6019		
Aantal patiënten per ziektestadium (%)	903 15%	903 15%	1204 20%	903 15%	903 15%	1204 20%	903 15%	903 15%	1204 20%
Aantal patiënten met snelle progressie (%)	135 15%	181 20%	482 40%	135 15%	181 20%	482 40%	135 15%	181 20%	482 40%
Totaal aantal te behandelen patiënten	798			798			798		
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (%)	782 98%			782 98%			782 98%		

De beroepsgroep heeft aangegeven dat er nog onvoldoende bewijs is voor patiënten met ziektestadium 3b. Aangezien er in de TEMPO 3:4 studie maar een zeer beperkt aantal patiënten uit deze categorie onderzocht zijn. Als deze groep patiënten buiten beschouwing gelaten zou worden, dan zal het aantal te behandelen patiënten en de budget impact lager uitvallen.

Echter de beroepsgroep geeft ook aan dat zij de inschatting van het aandeel patiënten zoals door de fabrikant aangegeven relatief klein vinden. Zij verklaren dit omdat door de fabrikant een marktonderzoek is gebruikt uitgevoerd onder nefrologen. Wellicht is een deel van de ADPKD patiënten met CKD stadium 1 nog niet onder behandeling van een nefroloog. Volgens de beroepsgroep zou registratie van een geneesmiddel voor patiënten met o.a. CKD stadium 1 kunnen leiden tot meer 'vroegdetectie' en dus een groter aandeel van deze patiëntencategorie.



Verder geeft de beroepsgroep aan dat leeftijd voldoende meegenomen zou moeten worden in de bepaling van snelle progressie. In de TEMPO 3:4 studie werden patiënten ouder dan 50 jaar namelijk uitgesloten van deelname aan de studie. Dit omdat aangenomen werd dat bij hen minder snel sprake is van snelle progressie, in dat geval zouden ze namelijk al een slechtere nierfunctie hebben. Omdat de geregistreerde indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd hier geen beperking in maakt, zal in deze budgetimpact analyse daar ook geen selectie in worden gemaakt.

### **1.2 Indicatieverbreding**

Aangezien tolvaptan het eerste geregistreerde middel is dat effect heeft op de progressie van ADPKD is het aannemelijk dat voor tolvaptan gebruik buiten de geregistreerde indicatie zal plaatsvinden, bijvoorbeeld eerder in het ziekteproces. In ieder geval is het risico aanwezig dat artsen tolvaptan ook zonder indicatie al vroeger in het ziekteproces gaan voorschrijven wanneer zij in de praktijk zien dat het middel effectief blijkt te zijn in de erfelijke belaste patiënten (zonder klachten) die vroegtijdig behandeld kunnen worden.

Verder is er volgens [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) een breed onderzoeksprogramma met tolvaptan, in onder andere levercirrose, ascites, hartfalen, hartoedeem en chronisch nierfalen. Het kostenbeslag zoals berekend in deze budget impact analyse betreft uitsluitend het gebruik van tolvaptan binnen de huidige geregistreerde indicatie.

### **1.3 Substitutie**

Omdat er geen geregistreerde middelen zijn bij ADPKD die effect hebben op progressie wordt ervan uitgegaan dat er geen substitutie plaats zal vinden.

### **1.4 Kosten per patiënt per jaar**

De apotheekinkoopprijs (A.I.P.) van tolvaptan is nog niet definitief vastgesteld, maar deze zal maximaal €30,50 per tablet bedragen, ongeacht de sterkte (flatpricing). Aangezien patiënten altijd een ochtend- en een avonddosis zullen innemen, zal de behandeling met tolvaptan maximaal €61,- per dag kosten, ongeacht de gebruikte dosering, wat neerkomt op €22.265 per jaar. Er wordt uitgegaan van therapietrouw van 100%, al zal dit vermoedelijk niet overeenkomen met de realiteit.

### **1.5 Marktpenetratie**

Het Zorginstituut vermoedt dat de marktpenetratie binnen de patiëntengroep waarvoor het middel is geïndiceerd hoog zal zijn omdat tolvaptan het eerste geregistreerde middel is dat de progressie van ADPKD remt. Echter de uitval van patiënten bij de behandeling met dit middel zal ook groot zijn vanwege de ongunstige bijwerkingen. De uitval was circa 15% in de klinische studie en zal volgens de beroepsgroep in de klinische praktijk nog hoger zijn. Daarom wordt de marktpenetratie in deze BIA niet te hoog ingezet en worden twee scenario's doorgerekend:

1. Minimaal: een inschatting van marktpenetratie-groei van 15% per jaar dat neerkomt op 15% in 2016, 30% in 2017 en 45% in 2018.
2. Maximaal: een inschatting van marktpenetratie groei van 25% per jaar dat neerkomt op 25% in 2016, 50% in 2017 en 75% in 2018.

## 2 Budgetimpact

In tabel 2 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer tolvaptan als behandeling wordt ingezet bij de indicatie ADPKD. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

<b>Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tolvaptan aan het behandelarsenaal voor ADPKD</b>									
Jaar	2016			2017			2018		
Ziektestadium	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Totaal aantal ADPKD patiënten in Nederland <sup>13,14</sup>	6019			6019			6019		
Aantal patiënten per ziektestadium (%) <sup>16,17</sup>	903 15%	903 15%	1204 20%	903 15%	903 15%	1204 20%	903 15%	903 15%	1204 20%
Aantal patiënten met snelle progressie (%) <sup>18</sup>	135 15%	181 20%	482 40%	135 15%	181 20%	482 40%	135 15%	181 20%	482 40%
Totaal aantal te behandelen patiënten	798			798			798		
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (%) <sup>15</sup>	782 98%			782 98%			782 98%		
Marktpenetratie minimaal	15%			30%			45%		
Marktpenetratie maximaal	25%			50%			75%		
Totaal aantal te behandelen patiënten minimaal scenario	117			235			352		
Totaal aantal te behandelen patiënten maximaal scenario	196			391			587		
Totale kosten (€22.265/jaar) minimaal scenario	€ 2.605.005			€ 5.232.275			€ 7.837.280		
Totale kosten (€22.265/jaar) maximaal scenario	€ 4.363.940			€ 8.705.615			€ 13.069.555		



### 3 Conclusie

Vergoeding uit de basisverzekering van tolvaptan (Jinarc®) bij de indicatie ADPKD zal uitgaande van de eerder genoemde aannames over het aantal patiënten dat een snelle progressie van de ziekte vertoont, het percentage patiënten in de verschillende CKD ziektestadia, en de percentages marktpenetratie leiden tot uitgaven tussen de €8 en €13 miljoen in 2018.



## 4 Referenties

<sup>1</sup> EMA positieve opinie, geraadpleegd op 10 maart 2015 op de volgende website:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002788/smops/Positive/human\\_smop\\_000787.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002788/smops/Positive/human_smop_000787.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)

<sup>2</sup> Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85.

<sup>3</sup> Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004 Oct;66(4):1561-9.

<sup>4</sup> Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, Perrone RD, Steinman TI, Torres VE, et al. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2014 Feb;63(2):214-26.

<sup>5</sup> De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, et.al.: Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade Huisarts; *Wet* 52(12):586-97.

<sup>6</sup> Takiar V, Caplan MJ. Polycystic kidney disease: pathogenesis and potential therapies. *Biochimica et biophysica acta*. Oct 2011;1812(10):1337-1343.

<sup>7</sup> Shaw C, Simms RJ, Pitcher D, et al. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1910-1918.

<sup>8</sup> Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival analyses of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; Suppl 4:iv15-25.

<sup>9</sup> Martinez V, Comas J, Arcos E, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC nephrology*. 2013;14:186.

<sup>10</sup> Orskov B, Romming S, V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Nov;5(11):2034-9.

<sup>11</sup> Shaw C et al. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014.

<sup>12</sup> <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.MA.IN>. 2015.

<sup>13</sup> EMA, London; 12-09-2013; Public summary of opinion on orphan designation; Tolvaptan for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease .

<sup>14</sup> Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. The Epidemiologic Evidence for Orphan Status in Europe. Data on file. 2013.

<sup>15</sup> Neumann HP, Jilg C, Bacher J, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jun 2013;28(6):1472-1487.

<sup>16</sup> Cornec-Le GE, Audrezet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 May;24(6):1006-13.

<sup>17</sup> Otsuka – Data on File. EU Nephrologist research 2014.

<sup>18</sup> Otsuka: An evaluation of medical resource utilization in subjects with ADPKD in Europe Final Report April 18, 2014

## **Agendapunt 7**

### **tolvaptan (Jinarc®), 1B;**

#### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Tolvaptan (Jinarc®) heeft in vergelijking met best ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. De huidige behandeling berust op best ondersteunende zorg. Dit bestaat uit de behandeling van symptomen (e.g. pijnbestrijding), complicaties t.g.v. de afname van de nierfunctie en cardiovasculair risicomanagement. De therapeutische waarde van tolvaptan wordt daarom met best ondersteunende zorg vergeleken.

#### FT-rapport

##### Discussie

De referenten zijn het eens dat door ZIN in de beoordeling genoeg wordt genomen met de primaire surrogaat uitkomstmaat 'toename in het totaal niervolume (TKV)' aangezien er een relatie is aangetoond met de nierfunctie waarbij een hogere TKV is geassocieerd met een snellere afname in de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). De referenten zijn het eens met de concept conclusie therapeutische meerwaarde. De eerste referent vraagt of onderzocht is of er een relatie is tussen de dosis en de effectiviteit. ZIN geeft aan dat in de studie de patiënten zijn opgetitreerd naar de maximaal verdraagbare dosering en niet specifiek is gekeken naar een doseringseffect. Het is daarom niet bekend of bij een lagere dosering hetzelfde effect wordt bereikt. De andere vraag van de referent is of er nog een relatie is met co-medicatie? ZIN geeft aan dat bij baseline bijna 80% van de patiënten een ACE-remmer of een AT2 receptor antagonist gebruikt. De referent kon geen verschillen in het medicatieprofiel zien in de beschikbare gegevens. ZIN beaamt dit. Het voorstel van de referent is om dit nog na te vragen bij de fabrikant. Ongunstige effecten leidden tot het staken van de behandeling bij 15% van de patiënten behandeld met tolvaptan en bij 4% van de patiënten behandeld met placebo. De belangrijkste reden van uitval bij deze 15% is niet bekend. Daarnaast is een groot deel niet evalueerbaar op de eindpunten. Deze vraag wordt aan de fabrikant voorgelegd. De FDA heeft op basis van twee ernstige levergevalen de registratie on hold gezet en wacht nog de resultaten van de extensiestudie af.

#### FT-rapport

##### Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan ZIN luidt dat bij de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte tolvaptan een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

#### FE-rapport/BIA

##### Inleiding

De kosteneffectiviteitsanalyse die is gedaan berust op het model dat ook bij de NICE beoordeling is toegepast. ZIN heeft nog kritiekpunten op de analyse waardoor deze nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit.

Vergoeding uit de basisverzekering van tolvaptan (Jinarc®) bij de indicatie ADPKD zal, uitgaande van de in de BIA genoemde aannames, leiden tot uitgaven van ca. €8 miljoen in 2018. De fabrikant rapporteert een ICER van € 80.079 per QALY van tolvaptan ten opzichte van best ondersteunende zorg. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses resulteert dat bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is circa 50% is, bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is deze kans 10%. ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

#### FE-rapport

### Discussie

De referent geeft aan dat er voor tolvaptan een disutiliteit in het model meegenomen moet worden omdat het bijwerkingen geeft, bijvoorbeeld het drinken van zes liter water per dag en de bijwerkingen ten gevolge hiervan. Deze disutiliteit is niet evidence-based, niet gemeten maar zal wel van invloed zijn op de ICER.

De incrementele QALY's zijn 1,73 terwijl bij NICE deze 0,9 zijn. Dit is waarschijnlijk de reden waarom door de fabrikant op een ICER van € 80.079 per QALY uitgekomen wordt. De referent vermoedt dat dit komt doordat andere overlevingscijfers zijn gebruikt voor dialyse en transplantatie in Nederland dan voor de Engelse situatie. In de tolvaptan arm resulteren 21 QALY's tegen 13 QALYS in het NICE-dossier. Dit is volgens de referent niet plausibel.

Het NICE-dossier laat zien dat de ICER verschilt tussen subgroepen per CKD stadium. De referent is van mening dat een verkenning van ICERS voor specifieke subgroepen voor de Nederlandse situatie de besluitvorming kan helpen.

De productiviteitsdata zijn afkomstig van een Noorse patiëntenpopulatie, maar de gerelateerde salarissen en werkgelegenheidsgegevens zijn wel op Nederland gebaseerd. Een referent geeft aan dat naast de Noorse gegevens ook gebruik wordt gemaakt van de human capital methode. Dit is een belangrijk verschilpunt ten opzichte van de friktiekostenmethode die wij in Nederland willen zien. Hierdoor overschat de fabrikant de positieve effecten. Met betrekking tot de BIA geeft de referent aan dat deze grotendeels is gebaseerd op cijfers van de fabrikant, zoals de cijfers betreffende de verdeling over de stadia en het percentage patiënten dat een snelle progressie heeft.

### FE-rapport/BIA

#### Advies van de WAR aan ZIN

De WAR concludeert dat

- de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 3 van onvoldoende methodologische kwaliteit is;
- de vergoeding uit de basisverzekering van tolvaptan (Jinarc®) bij de indicatie ADPKD uitgaande van de eerder genoemde aannames zal leiden tot uitgaven van ca. €8 miljoen in 2018.

De agendapunten worden omgewisseld. Agendapunt 8 wordt voor agendapunt 7 behandeld.

De waarnemers van de Gezondheidsraad stellen zich kort voor.



## **Agendapunt 6 tolvaptan (Jinarc®)**

### FT-rapport

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De conceptrapporten zijn uitgestuurd naar de fabrikant, de beroepsvereniging (NfN), de patiënten vereniging (NVN) en ZN. De beroepsvereniging onderschrijft de voorlopige conclusie voor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg grotendeels, maar vindt het rationeler om patiënten met CKD stadium 3b bij aanvang van de behandeling buiten beschouwing te laten, gezien het lage aantal patiënten in de TEMPO 3:4 trial. Dit advies is niet overgenomen door ZIN, gezien het consistente effect van tolvaptan op de nierfunctie en het TKV in een post-hoc analyse waarbij werd gestratificeerd naar CKD stadia, zoals beschreven in het EPAR rapport. Daarnaast bestond de studiepopulatie voor meer dan een derde uit patiënten met CKD stadium 3 of hoger aan het eind van de follow-up, waarbij het effect op de nierfunctie en TKV behouden bleef. Wel is er een opmerking over de geringe evidentie bij CKD stadium 3b toegevoegd aan de conclusie en aan het advies.

Daarnaast gaf de beroepsvereniging aan dat leeftijd moet worden betrokken bij de definitie van “snelle progressie”, en in een conceptrichtlijn wordt aangegeven alleen met tolvaptan te starten bij een leeftijd van 50 jaar of jonger.

#### Discussie

De WAR referent geeft aan nog vraagtekens te hebben bij de reactie van de fabrikant en de beroepsgroep met betrekking tot de rol van genotypering (85% PKD1, 15% PKD2). De fabrikant heeft aangegeven niet over deze gegevens te beschikken, en de beroepsvereniging geeft aan dat genotypering op dit moment niet gebeurt in de dagelijkse praktijk. Deze informatie is er nu niet, maar het is de vraag of dit niet toch relevant is. Ook is er niet veel duidelijkheid gekomen over een mogelijke dosis-respons relatie. Er blijkt een kleine dosis respons relatie met betrekking tot afname in het TKV, maar er is geen enkele relatie met betrekking tot de GFR. Daarnaast zijn er geen aanvullende gegevens verstrekt m.b.t. een dosis-respons relatie op de bijwerkingen. Tenslotte is uit de reactie van de fabrikant niet duidelijk geworden of er tussen de behandel groepen verschillen waren tussen de *soorten* antihypertensiva gedurende de follow-up, waarbij alleen is aangegeven dat er geen verschil was in gebruik van antihypertensiva gedurende de follow-up. Ondanks het gebrek aan aanvullend bewijs op deze punten kan de WAR referent zich vinden in het ongewijzigde advies, namelijk een therapeutische meerwaarde voor CKD stadia 1, 2, en 3 waarbij de genoemde argumenten het voorstel van de beroepsvereniging voor uitsluiting van patiënten in CKD stadium 3b prima weerleggen. De WAR referent geeft aan het lastig te vinden om te oordelen over het stellen van een leeftijdsgrens. De grens van 50 jaar wordt aangegeven door de beroepsgroep en wordt gehanteerd in een concept richtlijn. Daarnaast is de leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar een inclusie criterium in de TEMPO 3:4 studie. De referent geeft aan het geen probleem te vinden om in het advies op te nemen dat tolvaptan niet is onderzocht bij een leeftijd jonger dan 50 jaar.

#### Concept antwoordbrief aan de fabrikant

De WAR referent geeft aan dat het duidelijker is om de tegenreactie van het Zorginstituut op de reactie van de fabrikant punt voor punt uiteen te zetten in de brief.

### BIA

#### Inleiding:

Tijdens de eerste bespreking van dit dossier in oktober werd de budgetimpact geschat tussen de €8 en €14 miljoen in 2018. De WAR kon zich vinden in de budgetimpactanalyse. De fabrikant en NfN hadden enige opmerkingen bij de BIA die voor zover noodzakelijk door ZIN verwerkt zijn. Zo stelde de fabrikant het maximale scenario ter discussie waarbij uitgegaan wordt van 25% toename per jaar in marktpenetratie. Zij vinden dit te hoog ingeschat aangezien er een hoog percentage patiënten zal uitvallen. ZIN heeft daarom het maximale scenario bijgesteld naar 20%

groei per jaar waardoor de budgetimpact afneemt naar €8 tot €10 miljoen in 2018. De vraag aan de WAR is of zij zich kunnen vinden in de aangepaste BIA.

#### Discussie:

De referent vindt het opmerkelijk dat er in de BIA geconcludeerd wordt dat de marktpenetratie hoog zal zijn omdat het een eerste middel is voor deze indicatie en dat vervolgens de percentages marktpenetratie helemaal niet zo hoog zijn. Dit moet anders verwoord worden en consistentie tussen BIA's moet hierin aangebracht worden.

#### FE-rapport

##### Inleiding:

De WAR ging bij de eerste bespreking akkoord met de conclusie dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit was. Het bleek vooral opvallend hoe verschillend de uitkomsten in gezondheidswinst waren tussen de Nederlandse en de Engelse beoordeling. Hiernaar is specifiek gevraagd bij de fabrikant inclusief de afzonderlijke discussiepunten in het FE rapport. Hier heeft de fabrikant uitgebreid op geantwoord. ZIN vindt de methodologie nu dan ook van voldoende kwaliteit, echter vindt zij dat vanwege onzekerheid in de inputgegevens en aannames in het model geen betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over de kosteneffectiviteit. ZIN vindt de gepresenteerde ICER van de fabrikant (€80.079 per QALY) een minimale schatting. ZIN vraagt de WAR of zij zich kan vinden in de aangepaste conclusie van het FE-rapport.

##### Discussie

De referent beaamt dat de fabrikant uitgebreid heeft geantwoord op alle discussiepunten maar vindt dat er ondanks alle antwoorden nog steeds geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit. Als er gerekend wordt in het model valt op dat bij gebruik van de Engelse transplantatiekansen (die veel lager zijn dan die gebruikt in de Nederlandse beoordeling) de ICER niet heel erg verandert. Vooral het andere disconteringspercentage dat in Engeland wordt gebruikt voor de effecten (3,5% versus 1,5% in Nederland) heeft een grote invloed op de uitkomstmaten (gewonnen levensjaren).

In de base-case analyse van de fabrikant wordt niet van de meest plausibele aannames en inputgegevens uitgegaan om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van tolvaptan in de Nederlandse praktijk. De referent vindt de aangepaste conclusie niet zo helder, omdat er geen meest plausibele ICER genoemd wordt. Dat kan ook niet, want een analyse met de combinatie van meest plausibele inputs is niet voorhanden. Eigenlijk zou je kunnen zeggen dat om die reden dit dossier onvoldoende is. Er is onzekerheid m.b.t. transitiekansen (met name m.b.t. transplantatie en maat die wordt gebruikt voor nierfunctie bepaling) en kosteninput (met namen monitoring kosten en productiviteitskosten). De impact op de ICER van dat laatste is inzichtelijk gemaakt. De referent zou daarom op basis van de analyses die er nu liggen de analyse zonder productiviteitskosten, die waarschijnlijk dichter bij de frictiekosten benadering komt dan de human capital benadering als meer plausibel zien dan de fabrikanten base case (€105.000/QALY, dus + € 25.000 op base case). De toegepaste methodiek van nierfunctie bepaling heeft ook veel impact (ICER €99.000 per QALY, dus +€19.000). Voor monitoringskosten en transplantatie kansen zijn geen sensitiviteitsanalyses aangeleverd. De transplantatiekansen hebben weinig invloed. De meest plausibele ICER ligt dus volgens de referent waarschijnlijk meer richting €124.000 per QALY. De kans dat die ICER kosteneffectief is bij referentiewaarde €80.000 per QALY is waarschijnlijk vrij klein.

Echter, aangezien Zorginstituut Nederland zelf geen alternatieve base-case analyses uitvoert is de enige logische conclusie van het FE-rapport dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is omdat er niet van de meest plausibele aannames uitgegaan is en niet alle inputgegevens voldoende onderbouwd zijn.