



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2016130126

Datum 5 december 2016  
Betreft Herbeoordeling tolvaptan (Jinarc®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 8 augustus 2016 (CIBG-16-02756) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om advies uit te brengen over een verzoek tot herbeoordeling van het farmaco-economisch model van het geneesmiddel tolvaptan (Jinarc®). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmaco-economisch herbeoordelingsrapport en de budget impact analyse die als bijlagen zijn 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 en met 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.

#### Achtergrond eerste beoordeling (december 2015)

Zorginstituut Nederland heeft u op 21 december 2015 geadviseerd om tolvaptan (Jinarc®) niet op te nemen in het GVS. De reden daarvoor was als volgt. Het middel bleek niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen en kon dus niet worden opgenomen op bijlage 1A. Tolvaptan kwam echter ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Tolvaptan heeft bij de indicatie ADPKD weliswaar een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg, maar de farmaco-economische analyse was van onvoldoende methodologische kwaliteit, zodat geen uitspraak gedaan kon worden over de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel.

#### Herbeoordeling

Inmiddels heeft de fabrikant een nieuw farmaco-economisch dossier aangeleverd en aan ons voorgelegd voor een herbeoordeling. De aanvrager rapporteert een kosteneffectiviteitsratio van €97.497 per QALY (puntschatting). Het Zorginstituut concludeert na het advies van de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van

#### **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**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)20 797 80 26

#### **Onze referentie** 2016130126

#### **Uw referentie** CIBG-16-02756

#### **Uw brief van** 8 augustus 2016

tolvaptan bij de behandeling van ADPKD bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot en met 3 van voldoende methodologische kwaliteit is en dat bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is, 21% bedraagt. Het resultaat is echter gevoelig voor onder andere de volgende twee punten:

- de studiepopulatie die wordt gebruikt om het behandel-effect te bepalen. De kosteneffectiviteit wordt aanzienlijk gunstiger indien uitgegaan wordt van alleen de Nederlandse patiënten in de klinische studie. De fabrikant is gevraagd een extra analyse uit te voeren waarbij alleen uitgegaan is van de 68 Nederlandse patiënten (van de in totaal 1445 geïnccludeerde patiënten). Uit deze analyse komt naar voren dat de kosteneffectiviteit lager wordt namelijk € 67.705 per QALY. De kans dat tolvaptan dan kosteneffectief is zal dan meer rond de 50% liggen. Deze analyse is echter gebaseerd op een beperkt aantal patiënten.
- het moment van start met behandeling (start in CKD stadium 1 of 2 of in 3).

#### *Budget impact analyse*

Tijdens de consultatie heeft de beroepsgroep aangegeven dat patiënten met CKD stadium 3b (eGFR 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) niet behandeld zullen worden vanwege beperkte gegevens over deze patiënten. De beroepsgroep gaf ook een schatting van het aantal patiënten met CKD stadium 3b. Op basis van deze reactie heeft het Zorginstituut de eerder vastgestelde budget impact analyse (BIA) naar beneden aangepast en deze bedraagt nu tussen de €3,2 en €6,7 miljoen in 2018. In de eerder vastgestelde BIA lag de schatting tussen de €8 en €13 miljoen.

#### Overige overwegingen

Tolvaptan wordt door meerdere belanghebbende partijen (Nederlandse Federatie voor Nefrologie, Nierpatiënten Vereniging Nederland) als een belangrijk middel gezien bij een ernstige aandoening. Het betreft een kleine patiëntpopulatie waarvoor interventies die nierfunctie achteruitgang kunnen vertragen momenteel ontbreken.

#### *Europese richtlijn*

Inmiddels is recent een Europese richtlijn gepubliceerd (Gansevoort 2016)<sup>1</sup> waarin de toepassing van tolvaptan bij ADPKD verder wordt beperkt. De Nederlandse beroepsgroep geeft aan te behandelen volgens deze richtlijn. Hierdoor zal de budgetimpact nog verder dalen dan de €3,2 tot €6,7 miljoen zoals hierboven aangegeven en de farmaco-economische analyse zal gunstiger worden. Tolvaptan is namelijk alleen geïndiceerd voor ADPKD patiënten waarbij 'de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont' en in de richtlijn is in de volgende aanbevelingen gedefinieerd bij welke patiënten er sprake is van "snelle progressie":

- alleen ADPKD patiënten behandelen met tolvaptan tot een leeftijd van 50 jaar;
- niet starten met tolvaptan bij patiënten met CKD stadium 1 in de leeftijd van 30 tot 50 jaar;
- niet starten met tolvaptan bij patiënten met CKD stadium 2 in de leeftijd van 40 tot 50 jaar.

Patiënten in een vroeg nierziekte stadium komen daardoor minder snel in aanmerking voor de behandeling met tolvaptan. De beroepsgroep geeft bovendien aan dat er momenteel slechts zeer weinig ADPKD patiënten zijn die de diagnose CKD stadium 1 hebben.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
5 december 2016

**Onze referentie**  
2016130126

### Prijsverlaging

Daarnaast heeft de fabrikant middels bijgevoegde brief van 25 november jl. aangegeven de prijs van tolvaptan te verlagen.<sup>2</sup> De fabrikant baseert de lijstprijs van tolvaptan op de prijs in de ons omringende referentielanden. Bij indiening van het dossier is de lijstprijs van tolvaptan gebaseerd op prijzen in de UK en Duitsland. Echter na afronding van het WAR traject zijn additionele prijzen gepubliceerd. De fabrikant heeft aangegeven de prijs van tolvaptan met 14% te verlagen gezien de prijsstelling in België en Frankrijk. Een 14% prijsverlaging van tolvaptan zal leiden tot een lagere budgetimpact dan de €3,2 tot €6,7 miljoen uit de budget impact analyse, namelijk tussen de €2,8 en €5,7 miljoen. Ook zal de kosteneffectiviteit van tolvaptan gunstiger worden en meer rond de €80.000 per QALY uitkomen.

### Samenvatting

Bij tolvaptan is er sprake van een therapeutische meerwaarde en een voldoende onderbouwde farmaco-economische analyse. De budget impact analyse bedraagt tussen de €3,2 en €6,7 miljoen in 2018 en de farmaco-economische analyse rapporteert een kosteneffectiviteitsratio van €97.497 per QALY. Echter, indien rekening gehouden wordt met bovenstaande overwegingen wordt de budgetimpact lager en is de kans groter dat tolvaptan kosteneffectief is.

### Advies

Wij adviseren u op basis van de combinatie van geschetste overwegingen om vergoeding van tolvaptan mogelijk te maken middels opname op bijlage 1B van het GVS. Wij adviseren u daarbij de vergoeding te beperken tot de patiëntengroep waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld.

### Bijlage 2 voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot en met 3a bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont, en daarop is aangewezen overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

### Literatuur

1. Gansevoort R.T., Arici M. Benzing T et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 337–348
2. Brief Otsuka dd. 25 november 2016 betreffende lijstprijs reductie tolvaptan (Jinarc®)

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
5 december 2016

**Onze referentie**  
2016130126



Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch herbeoordelingsrapport  
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        1 december 2016  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015011222
Volgnummer	2016084519
Contactpersoon	mw. P. Pasma, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	Peter Makai PhD, Sylvia Vijgen PhD
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Otsuka



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—7
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—8
1.3	Epidemiologie—8
1.4	Ziektebelasting—8
1.5	Onderzoeksvraag—9
<b>2</b>	<b>Methoden—11</b>
2.1	Literatuurstudie—11
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—13
2.3	Analyse techniek—13
2.4	Inputgegevens—17
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—33
<b>3</b>	<b>Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—41</b>
3.1	Incrementele en totale effecten—41
3.2	Incrementele en totale kosten—41
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—42
3.4	Gevoeligheidsanalyses—42
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—47</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur—49</b>





## Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een herbeoordeling uit te voeren van tolvaptan (Jinarc®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In deze toets beoordeelt Zorginstituut Nederland onder anderen de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitschatting van de fabrikant, en bepaalt de kosteneffectiviteit van het middel. Daarom stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Het Zorginstituut heeft tolvaptan (Jinarc®) in 2015 beoordeeld, en toen de conclusie getrokken dat de kosteneffectiviteitsaanvraag van de fabrikant van onvoldoende methodologische kwaliteit was. Inmiddels heeft de aanvrager een herzien FE model aangeleverd. In dit rapport toetst het Zorginstituut de kosteneffectiviteit van Tolvaptan (Jinarc®) op basis van het herziene dossier en model.

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 concludeert na het advies van de WAR dat 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 en met 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont een therapeutische meerwaarde heeft. 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 adviseert het Zorginstituut om een leeftijdsgrens van maximaal 50 jaar aan te houden.

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

### **Economische Evaluatie**

De fabrikant heeft een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd, het type economische evaluatie zoals aanbevolen door de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties. Voor de analyse heeft de fabrikant een patient-level, fixed-time incremental micro-simulatie model gebruikt. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 80 jaar. De fabrikant heeft de analyse uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Ook heeft de fabrikant conform de richtlijn een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie vergelijkt de fabrikant tolvaptan met best ondersteunende zorg.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen heeft de fabrikant uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De fabrikant rapporteert dat gebruik van tolvaptan tot een gemiddelde gezondheid van 19,6 QALY per patiënt leidt. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,64 QALY

per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg. Uit het model blijkt verder dat patiënten gemiddeld 16 jaar met tolvaptan behandeld worden, dus de tijd vanaf start met behandelen tot aan CKD stadium 5 (eindstadium nierfalen). Patiënten die behandeld zijn met tolvaptan zitten langer in CKD stadia 2-4 en minder jaren in het eindstadium nierfalen (ESRD) dan patiënten die best ondersteunende zorg kregen.

### **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 €405.867. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt (medisch en niet-medisch) bedragen €162.707 ten opzichte van de kosten bij best ondersteunende zorg.

### **Kosteneffectiviteit**

De fabrikant rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €108.049 per LYG en van €97.497 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 €99.452 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 21% is.

### **Eindconclusie**

De fabrikant claimt dat behandeling met tolvaptan een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ADPKD bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot en met 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. De fabrikant rapporteert een deterministische ICER van €97.497 per QALY.

Het Zorginstituut concludeert na het advies van de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van ADPKD bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot en met 3 van voldoende methodologische kwaliteit is en dat bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is, 21% bedraagt. Het resultaat is het meest gevoelig voor de volgende punten:

- de studiepopulatie die wordt gebruikt om het behandelingseffect te bepalen (overall populatie, Europese populatie of de Nederlandse studiepopulatie); de kosteneffectiviteit wordt aanzienlijk gunstiger indien uitgegaan wordt van alleen de Nederlandse patiënten in de klinische studie. Uit een extra analyse waarbij alleen uitgegaan is van de 68 Nederlandse patiënten (van de in totaal 1445 geïncludeerde patiënten) komt naar voren dat de kosteneffectiviteit lager wordt namelijk € 67.705 per QALY. De kans dat tolvaptan dan kosteneffectief is zal dan meer rond de 50% liggen. Deze analyse is echter gebaseerd op een beperkt aantal patiënten.
- de duur van het behandelingseffect (levenslang effect of 5 jaar effect);
- de gebruikte methodiek om nierfunctie te bepalen (CKP-EPI of serum kreatinine);
- het moment van start met behandeling (start in CKD1 of CKD2 of in CKD3).

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 31 oktober 2016.*

# 1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland een herbeoordeling uit van tolvaptan (Jinarc®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). In deze toets beoordeelt Zorginstituut Nederland onder anderen de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitschatting van de fabrikant, en bepaalt de kosteneffectiviteit van het middel. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse van voldoende methodologisch kwaliteit 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 en met 3 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.

Zorginstituut Nederland heeft tolvaptan (Jinarc®) in 2015 beoordeeld. Zorginstituut Nederland concludeerde, na het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, dat er door alle onzekerheden in de inputgegevens en aannames geen betrouwbare uitspraak gedaan kon worden over de kosteneffectiviteit van tolvaptan in de Nederlandse situatie. De fabrikant heeft het farmaco-economisch model in 2016 herzien, en herbeoordeling aangevraagd. In dit rapport toetst het Zorginstituut de kosteneffectiviteit van tolvaptan (Jinarc®) op basis van dit herziene dossier en model.

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 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor tolvaptan (Jinarc®). De geregistreerde 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 en met 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 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 dat 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>9,10</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>11</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>12</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>5</sup>. De prevalentie van niertransplantatie of nierdialyse t.g.v. ADPKD apart is respectievelijk 53,4 en 26,8 per miljoen inwoners<sup>5</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 Ziektelast

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>. Circa 50–70% van de patiënten hebben hypertensie voordat zich nierfalen voordoet. Hypertensie zorgt voor snellere progressie naar nierfalen en een verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen en beroerte. Cardiovasculaire aandoeningen zijn de belangrijkste oorzaak van overlijden bij ADPKD patiënten.<sup>2</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. Ook hebben patiënten met ADPKD een 50% kans om de ziekte door te geven aan elk kind dat ze krijgen. Hier gaat veel angst en onzekerheid mee gepaard.

Het Zorginstituut acht voor deze aandoening een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant o.a. vanwege de volgende factoren:

- de jonge leeftijd (gemiddeld 54 jaar) waarop deze patiënten eindstadium nierfalen bereiken ('Global Burden of Disease' waarde van de WHO is 0,573 (95% BI: 0,397-0,749));
- de grote kans waarop deze patiënten op jonge leeftijd (gemiddeld 39 jaar) een aneurysma in de hersenen krijgen (25%/10%)
- deze aneurysma's resulteren in 50% van de gevallen tot ernstige morbiditeit en mortaliteit
- dagelijkse of constante pijn in de rug bij tweederde van de patiënten en een kwart heeft last van constante pijn in de buik.
- het absolute aantal verloren QALYs door ADPKD bedraagt circa 17. Dus voor een 38-jarige patiënt gaan er circa 17 (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde) levensjaren verloren door ADPKD.
- een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen.
- veel patiënten ervaren angst en depressiviteit, mede vanwege de progressiviteit van de ziekte en de invloed van de aandoening op de voortplanting.

### 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>2,12,13</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 heeft deze literatuurstudie opnieuw uitgevoerd in Juni 2016 en heeft geen nieuwe studies gevonden. De fabrikant vond een relevante andere kosteneffectiviteitsstudie (Erikson, 2013).<sup>2,14</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>2,15</sup>, en in Schotland door SMC<sup>2,16</sup> en in Canada door CDR<sup>2,17</sup>. 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. In Schotland wordt tolvaptan (Jinarc®) vergoedt. CDR beveelt aan om tolvaptan (Jinarc®) niet te vergoeden in Canada.

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>2,12</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>2,13</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: intenstion-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>2,18</sup> als de Japanse (2015)<sup>2,19</sup> richtlijn, alsook een recent KDIGO standpunt (2015)<sup>2,20</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 risicomanagement. 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

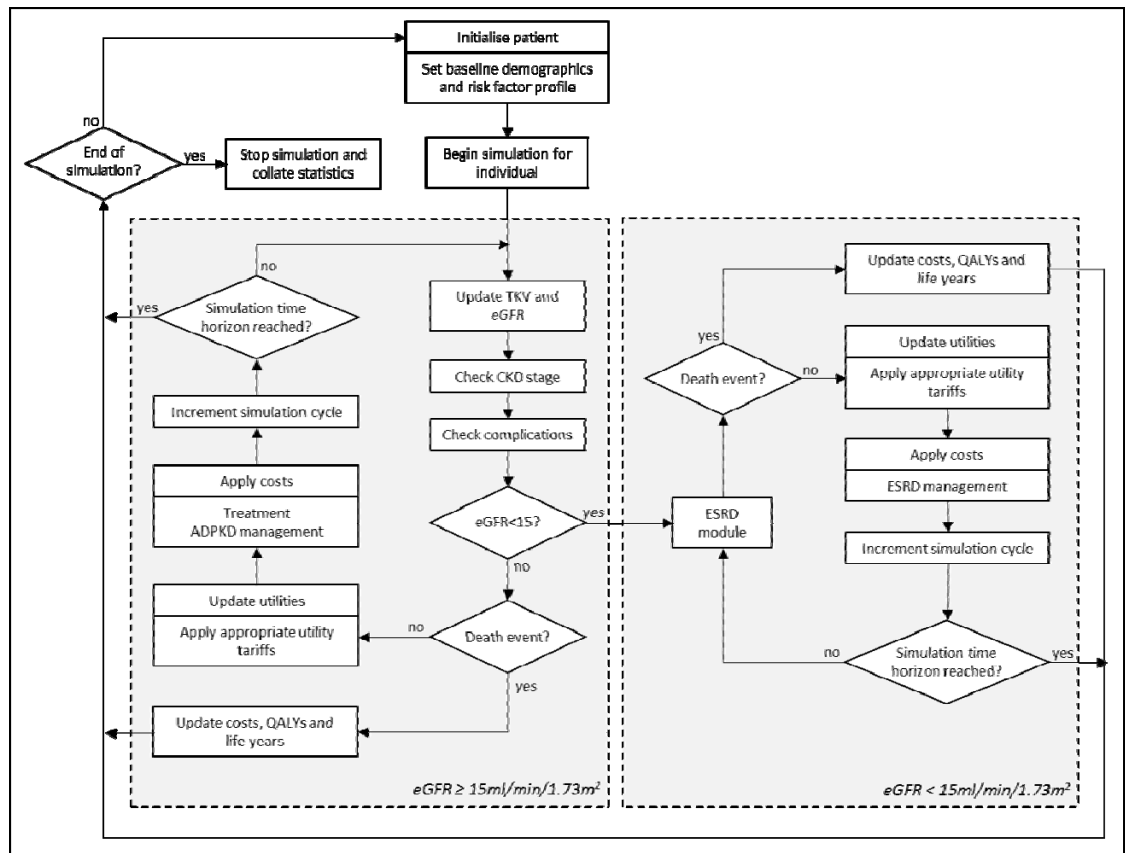
### **Soort analyse**

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.

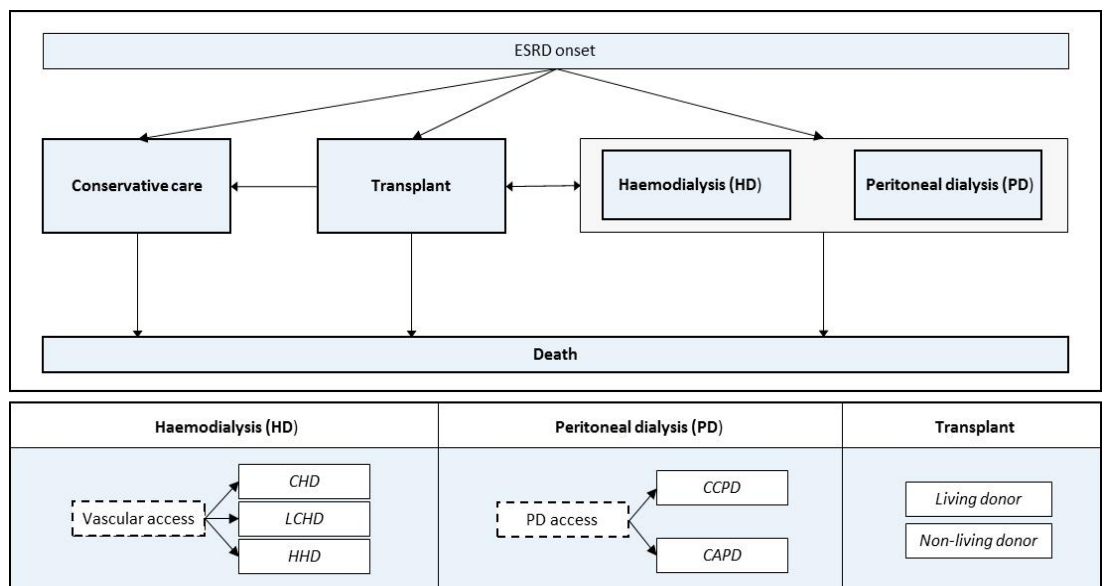
### **Economisch model**

#### *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 CKD-EPI formule. De CKD-EPI formule voorspelt eGFR op

basis van serum kreatinine, leeftijd, geslacht en ras<sup>21</sup>. En stadium van chronische nierziekte (CKD) bepaalt de gezondheidstoestand van de patiënt (in termen van kwaliteit van leven en kosten). 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 2,89%	Klinische validatie op basis van Torres et al. 2012 <sup>2,12</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>2,8</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>2,22</sup>
5	Er wordt aangenomen dat er niet geswitcht wordt tussen verschillende soorten dialyses.	Aanname
6.	De kans op een tweede transplantatie is hetzelfde als die op de eerste transplantatie.	Opinie van klinische experts
7.	Nederlandse data over de kans op transplantaties bleken beschikbaar uit de RENINET registratie.	RENINE <sup>23,24</sup>
8	Het maximum aantal transplantaties/patiënt is 2	Aanname
9	Invloed op productiviteit wordt gebaseerd op de Europese Burden of Illness studie vanwege het ontbreken van Nederlandse data	EAF Report <sup>2</sup> , Van der Mei <sup>25</sup> , OtsukaBurden of Illness study <sup>26</sup> , Clinical expert opinion (see annex 1)
10	ADPKD mortaliteit: vanwege ontbreken specifieke ADPKD sterftcijfers wordt gebruik gemaakt van de sterftcijfers van CKD patiënten en de	Matsushita <sup>27</sup> Algemene bevolking overlevingstabellen <sup>28</sup>

	algemene bevolking (pre-ESRD stadium). In het ESRD stadium wordt gebruik gemaakt van RENINE sterfte cijfers, specifiek voor ADPKD patiënten.	ESRD sterfte- RENINE <sup>23,24</sup>
11	Aangenomen wordt dat het behandelingseffect van tolvaptan over de lange termijn gehandhaafd blijft.	Aanname gebaseerd op initiële resultaten van TEMPO 4:4 <sup>13</sup>
12	Aanname over kosten staan in tabel 9	Aanname obv verschillende bronnen, zie tabel 9
13	Aanname kwaliteit van leven data in tabel 7	Aanname 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>29</sup> en aanname
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 behandelingseffect, 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 behandelingseffect 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 behandelingseffect 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 en beroepsgroep gestopt worden zodra sprake is van eindstadium nierfalen (ESRD). De onlangs gepubliceerde Europese richtlijn benoemt inderdaad specifiek om niet levenslang te behandelen, en tolvaptan te stoppen op het tijdstip van, dan wel vlak voor start van dialyse.

### 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 Europese studiepopulatie en in een scenarioanalyse wordt bekeken wat de invloed is op het resultaat als uitgegaan wordt van de totale TEMPO 3:4 populatie en 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>Base case Europese populatie</i>	<i>Overall</i>	<i>Nederland se patiënten (n=68)</i>	<i>CKD2</i>	<i>CKD3</i>
Leeftijd (gemiddelde, SE)	38,4 (0,26)	38,7 (0,19)	37,5 (0,96)	40,59 (0,39)	40,85 (0,65)
Geslacht (% vrouw)	46,50 (1,8)	48,4	30,3	43,69	45,69
eGFR (ml/min/1.73m 2)	84,82 (0,80)	81,61	80,21	74,69	50,85

---

Kidney volume (ml)	1710,45	1692,3	2058,17	1689,09	2294,24
-----------------------	---------	--------	---------	---------	---------

---

## 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 behandelingseffect 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 behandelings 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 behandelings effect aangenomen van 29,4% (SE 5,49%) minder nierfunctie achteruitgang bij behandeling met tolvaptan per jaar (gedefinieerd als jaarlijkse achteruitgang van eGFR).

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). Door de fabrikant geconsulteerde klinische experts geven aan dat zij verwachten dat de negatieve impact van de tolvaptanbehandeling op kwaliteit van leven waarschijnlijk zal worden opgeheven door de positieve impact op de emotionele en psychosociale kwaliteit van leven vanwege het beschikbaar zijn van de behandeling. Daarom wordt de disutiliteit van tolvaptanbehandeling niet in de base-case analyse meegenomen, maar alleen onderzocht in een scenario-analyse.

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+).<sup>12</sup> Het discontinueringpercentage na jaar 3 werd ook gevalideerd door klinische experts. Patiënten kunnen jaarlijks stoppen met behandeling, en er wordt geen behandelings 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 in CKD stadium 5 of 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.

Mortaliteit in CKD stadia 1-4 wordt bepaald op basis van de algemene achtergrondsterfte voor de Nederlandse bevolking, waarbij patiënten in CKD stadium 1-2 hetzelfde mortaliteitsrisico hebben als de algemene bevolking, en in stadium 3-4 een hoger overlijdensrisico van 1,375 en 1,57. Dit extra risico heeft de fabrikant gevalideerd bij klinische experts.

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. In deze fase van de ziekte hebben patiënten een sterftkans van 3,75 ten opzichte van de normale bevolking. Als de eGFR onder de  $7.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$  zakt krijgt de patiënt dialyse (hemodialyse of peritoneale dialyse), waarbij 10% doodgaat na 2 jaar.

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 Nederlandse ADPKD patiëntengegevens, verzameld als onderdeel van de RENINE registratie. Na transplantatie ervaren de patiënten een disutiliteit en een grotere sterftkans. 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>22</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>30</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>30</sup> ; aanname SE is 15% van gemiddelde
	CAPD	0,106 (0,016)	
Proportie van transplantaties met organen van een levende donor		0,572 (0,086)	RENINE 2014 <sup>23</sup> ; aanname SE is 15% van gemiddelde
Jaarlijkse kans op transplantatie	18-34	0,330 [0,050]	RENINE Registratie Data, 2016 <sup>24</sup> , gebaseerd op patiënten met een PKD diagnose
	35-44	0,330 [0,050]	
	45-54	0,110 [0,017]	
	55-64	0,110 [0,017]	
	65+	0,150 [0,023]	
<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 CKD-EPI)</i>			
Placebo (no active treatment) arm		-3,598 (0,279)	TEMPO 3:4 Europese subgroep
Tolvaptan arm		-2,540 (0,279)	
<i>Behandeleffect op nierfunctie toegepast na studie follow-up (3 years)</i>			
Reductie in jaarlijkse nierfunctie vermindering (%) op basis van CKD-EPI bepaling		29,4% [5,49%]	TEMPO 3:4
<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
<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 [,003]	TEMPO 3:4
Sterftekans bij dialyse (jaarlijks)		
18-34	0,031	RENINE- geëxtrapoleerde jaarlijkse mortaliteit
35-44	0,031	
45-54	0,107	
55-64	0,107	
65+	0,226	
Sterftekans bij transplantatie (jaarlijks) levende donor	0,0250	
Sterftekans bij transplantatie (jaarlijks) overleden donor	0,0448	Spithoven 2014 <sup>8</sup> – geëxtrapoleerde 2 jaars mortaliteit



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

	<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 = 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)	-2.5	-3,6	-1,1 (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 verschil in eGFR.



*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. Om tot Nederlandse utiliteitswaarden te komen, heeft de fabrikant de disutiliteiten van de gezonde Nederlandse populatie afgetrokken.

De disutiliteiten die zijn gebruikt voor de CKD stadia 1-4 komen uit de publicatie van de OVERTURE studie<sup>31</sup>. De OVERTURE studie was een longitudinaal studie uitgevoerd door de fabrikant om de progressie van ADPKD vast te stellen. Bij deze studie heeft de fabrikant ook de EQ-5D gebruikt. 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. Vanaf CKD stadium 3 daalt de kwaliteit van leven score van de patiënten. Kwaliteit van leven data voor patiënten in ziektestadium 5, aan dialyse worden afgeleid van de publicatie van Lee et al. (2005)<sup>32</sup>. Deze studie geeft kwaliteit van leven schattingen van patiënten uit de UK. Bij patiënten die een transplantatie ondergaan wordt gebruik gemaakt van utiliteiten afkomstig uit een studie van Ortega<sup>33</sup>. Om tot Nederlandse utiliteiten te komen, heeft de fabrikant het verschil tussen de gezonde populatie in een bepaald land en de zieke populaties afgetrokken van de utiliteit van de gezonde Nederlandse populatie. Hierbij heeft de fabrikant leeftijdsgecorrigeerde utiliteiten gebruikt. Tabel 6 geeft de gebruikte disutiliteiten weer.

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

	<i>utiliteit (multiplier)</i>		<i>bron</i>
	waarde	SE	
<i>Disutiliteit van CKD ten opzichte van perfecte gezondheid</i>			
CKD 1	0,000	0,000	OVERTURE studie <sup>31</sup>
CKD 2	0,000	0,000	"
CKD 3	0,039	0,006	"
CKD 4	0,052	0,008	"
CKD 5	0,331	0,050	Lee et al. 2005 <sup>32</sup> ; ESRD pre-dialyse (EQ-5D; leeftijd gestandaardiseerd)
Disutiliteit door nierpijn	0,039	0,006	Versteegh et. al. 2016 <sup>34</sup>
<i>Disutiliteit van ESRD behandeling ten opzichte van perfecte gezondheid</i>			
Conservatieve behandeling	0,331	0,050	Lee et al <sup>32</sup> .
CHD	0,458,	0,069	Idem
HHD	0,458	0,069	Idem
PD	0,371	0,056	Lee et al. 2005 <sup>32</sup> ;
Transplantatie jaar 1	0,161	0,024	Ortega <sup>33</sup>
Transplantatie jaar 2	0,081	0,012	Ortega <sup>33</sup>

Discussiepunten inputgegevens kwaliteit van leven:

- Alle utiliteiten zijn gebaseerd op de EQ-5D. Hoewel geen Nederlandse tarieven werden gebruikt, heeft de fabrikant aannemelijk gemaakt dat deze resultaten redelijk in de buurt komen van de echte Nederlandse utiliteiten.

**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 fabrikant 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 2016.

*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. Vervolgens hebben Nederlandse klinische experts deze zorggebruik- en kostengegevens gevalideerd.

De fabrikant heeft voor de berekening van de kosten Nederlandse prijzen gebruikt. Specifiek 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. Hierbij heeft de fabrikant gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. Bij de frictiekostenmethode wordt productiviteitsverlies berekend tot het punt dat een werkgever een zieke werknemer kan vervangen. De percentages van werkende patiënten met AKPD komt van Nederlandse studies bij ESRD<sup>35</sup> of van Nederlandse klinische experts bij CKD1-5. Ook heeft de fabrikant rekening gehouden met de gemiddelde gewerkte arbeidsuren in Nederland van 2015<sup>28</sup> (REF CBS) (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.

<i>Tabel 7. Productiviteitsverlies</i>		
CKD 1	2 dagen per jaar, elk jaar	€308.66 (per jaar)
CKD 2	2 dagen per jaar, elk jaar	€308.66 (per jaar)
CKD 3	7.6 dagen per jaar, elk jaar	€1,172.91 (per jaar)
CKD 4	15.4 dagen per jaar, elk jaar	€2,376.69 (per jaar)
CKD 5	15.4 dagen per jaar, elk jaar	€2,376.69 (per jaar)
CHD	60.7 dagen (frictieperiode) een keer toegepast	€9,370.07 (een keer toegepast)
Dialyse (alle gezondheidsstatussen)	60.7 dagen (frictieperiode) een keer toegepast	€9,370.07 (een keer toegepast)
Transplantatie (jaar 1)	60.7 days (frictieperiode) een keer toegepast	€9,370.07 (een keer toegepast)
Transplantatie (jaar 2+)	43 dagen per jaar, elk jaar	€6,636.21 (per jaar)
Mortaliteit	60.7 dagen (frictieperiode) een keer toegepast	€9,370.07 (een keer toegepast)

-



<b>Tabel 8 Gemiddeld zorggebruik per patiënt/jaar/ziekestadium</b>					
<b>Zorggebruik</b>	<b>Gemiddeld zorggebruik per patiënt per jaar</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
Bezoek spoedeisende hulp	0.05	0.05	0.08	0.11	0.08
Urine labs	0.62	0.73	0.72	0.79	0.96
Hematologie test (serum kreatinine)	1.1	1.1	1.5	1.9	2.3
Phlebotomie	0.81	1.26	1	1.6	2.62
Urine dipstick	0.2	0.4	0.4	0.4	0.5
Ultrasound	0.37	0.36	0.42	0.37	0.25
MRI	0.05	0.04	0.04	0.02	0.03
CT	0.04	0.03	0.04	0.11	0.06
ECG	0.04	0.07	0.07	0.09	0.07
Brain MRI	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01
Chest X-ray	0.02	0.04	0.07	0.1	0.06
Diuretica	0.069	0.078	0.133	0.331	0.324
ACE inhibitors	0.3	0.444	0.543	0.514	0.368
ARB	0.146	0.19	0.281	0.338	0.279
Thiaziden	0.008	0.02	0.048	0.027	0
Bèta blockers	0.062	0.144	0.21	0.25	0.25
Ca2 antagonisten	0.123	0.203	0.343	0.432	0.485
Paracetamol	0.087	0.107	0.118	0.207	0.152
NSAIDs	0.055	0.013	0.005	0.028	0.3
Opioiden	0.047	0.047	0.059	0.076	0.076
Antibiotica	0.032	0.046	0.034	0.021	0.088
Fosfaat remmers	0	0.007	0.019	0.056	0.103
VitD analogues	0	0.013	0.043	0.083	0.103
Ziekenhuisopname met opnameduur <5 dagen	0.06	0	0.11	0	0
Ziekenhuisopname met opnameduur >5 dagen	0	0.03	0	0.14	0.18
ICU (1 dag opname)	0.03	0.006	0.057	0.03	0.03

**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.	€91.55 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>36</sup>
Bezoek spoedeisende hulp		€260.55 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>36</sup>
Biochemische test (leverfunctie)	Maandelijks 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.	€2.09 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>36</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.	€1.77 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>36</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.	€87.52 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>36</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.	€230.37 (Kostenhandleiding, opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>36</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 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.	€497.93
CKD 2		€513.91
CKD 3		€824.31
CKD 4		€1419.09
CKD 5 (voor RRT)		€1957.26
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>37</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).	€94,835.43 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>38</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).	€83,036.06 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>38</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).	€74,528.93 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>38</sup>
Automatische peritoneale dialyse of ambulante peritoneale dialyse (APD)	In deze dialysemethode wordt de buikkatheter 's nachts aan een apparaat (de cycler) 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).	€61,615.02 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>38</sup>

Continuous cycling peritoneal dialysis (CCPD)		€79,255.19 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>38</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 spoelvoeistof gewisseld. De laatste wisseling vindt voor het slapen plaats zodat ook 's nachts uitwisseling plaatsvindt. 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).	€61,615.02 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2016 kosten) <sup>38</sup>
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.	€4,495.28 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>38</sup>
Kosten bij start peritoneale dialyse	Bij de start met peritoneale dialyse worden eenmalig hogere kosten toebedeeld aan de patient 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.	€5296.21 (De Wit et al 1998 – opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>27</sup>
Niertransplantatie van levende donoren	Enmalige 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.	€72,765.24 (Oostenbrink et al - opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>38</sup>
Niertransplantatie van overledene donor	Enmalige 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.	€61,523.49 (Oostenbrink et al - opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>38</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.	€10,474.84 (Oostenbrink et al - opgewaardeerd naar 2014 kosten) <sup>38</sup>

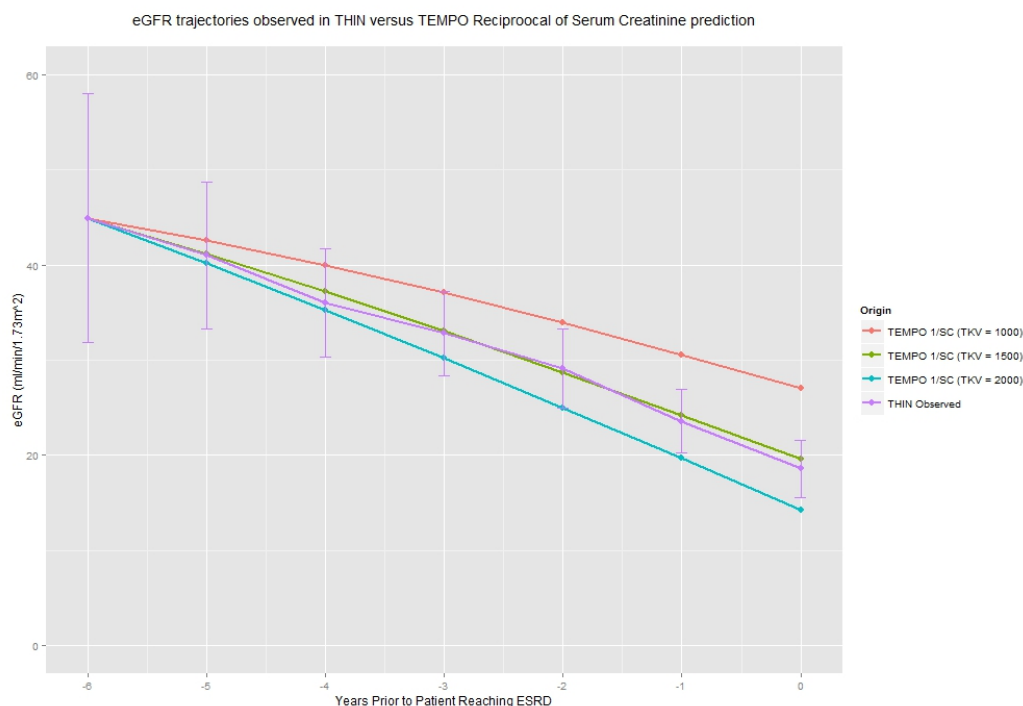


## 2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

### 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.

### Discussie validatie:

De fabrikant heeft een validatie gerapporteerd waarin ze nierfunctie hebben bepaald door eGFR te schatten met serum creatinine, i.p.v. met de CKD-EPI formule. In het technische appendix is wel een validatie toegevoegd, waarin nierfunctie met de standaard CKD-EPI formule werd geschat.

### 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.

**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	29,4% (EU-RoW population)	26,4% (overall population)	35,3% (Dutch population only)	TEMPO 3:4 CSR <sup>29</sup>
Treatment effect on renal function (1/SC)	29,4% (EU-RoW CKD-EPI)	31,6% (overall population 1/SC)	35,1% (EU/RoW population 1/SC)	TEMPO 3:4 CSR <sup>29</sup>
Treatment effect implementation (static vs. dynamic)	Static effect (29,4%)	Static effect (29,4%)	Dynamic effect (section 2.7.2)	Exploratory
Behandel discontinuering jaar 4+	2,89%	2,89%	6,5%	Hogere grens consistent met jaar 3 of TEMPO 3:4 studie
Proportie dat conservatief behandeld wordt	12%	9%	15%	Exploratory
Kans op een transplantatie	RENINE	-25% kans op alle leeftijden	+25% Kans op alle leeftijden	Exploratory
Mortality Hazard prior to ESRD	As per Matsushita et. al. <sup>39</sup>	-25% probability at all stages	+25% probability at all stages	Matsushita et. al. <sup>27</sup>
Mortality Hazard in CKD stage 1-2	As per Matsushita et. al. <sup>39</sup>	No additional mortality risk	Equivalent to CKD stage 3 (1,375)	Matsushita et. al. <sup>27</sup>
Transplant related mortality	RENINE	-25% mortality risk	+25% mortality risk	Exploratory
Dialysis related mortality	RENINE	-25% mortality risk	+25% mortality risk	Exploratory
Treatment related disutility	No disutility applied	No utility applied	0,0123	As per NICE analysis
Invloed op werkgelegenheid	Zie tabel 7	-25% invloed op productiviteit voor alle gezondheids-toestanden	+25% invloed op productiviteit voor alle gezondheids-toestanden	+/- 15%

Friction cost methodology	Friction costs only applied once per health state	Friction costs only applied once per health state	Friction costs applied each year	Exploratory
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
CKD Stage 1-5 health state costs	See table 14 above	- 25% on all health states	+ 25% on all health states	Exploratory
Serious pain events	Pain events included as per TEMPO 3:4	Pain events included	Pain events not included	Exploratory
Kosten gezondheids-toestanden	Zie tabel 9	- 15% bij alle gezondheidstoestanden	+ 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.

Discussiepunt: De fabrikant heeft de univariate sensitiviteitsanalyse voor ziekteprogressie niet opgenomen in de rapportage, alleen bij de multivariate sensitiviteitsanalyse.

#### *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 subgroepanalyses gedaan om de kosteneffectiviteit per CKD stadium inzichtelijk te maken.

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

CKD Stage	TKV (mL)	eGFR (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	Age (years)	Gender (% F)
<u>Base case</u>	<u>1710.45</u>	<u>84.82</u>	<u>38.40</u>	<u>46.50%</u>
<u>Overall patient cohort</u>	<u>1,692.30</u>	<u>81.61</u>	<u>38.70</u>	<u>48.40%</u>
<u>Dutch patient characteristics (TEMPO 3:4)</u>	<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>				
<u>Subclass 1C-1E</u>	<u>1707.43</u>	<u>81.37</u>	<u>38.46</u>	<u>48.40%</u>



**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	38.74 [0.26]	1	100	TEMPO 3:4, mean for both arms
Geslacht (% vrouw)	Beta	46.5% [1.8%]	0%	100%	TEMPO 3:4, mean for both arms
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Normaal	84.82 [0.80]	15	300	TEMPO 3:4, mean for both arms
Total kidney volume (ml)	Normaal	1710.45 [33.61]	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	-3.60 [0.28]	No limit	No limit	TEMPO 3:4
Tolvaptan arm	Normaal	-2.54 [0.28]	No limit	No limit	
<i>Behandeleffect op nierfunctie toegepast na studie follow-up (3 years)</i>					
Reductie in jaarlijkse nierfunctie vermindering (%)	Normaal	29.4% [5.49%]	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	2.89% [0.61%]	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>22</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>30</sup> 0.82 probability of haemodialysis. Assumption that 70% of HD patients would receive CHD	
Proportion LCHD	Beta	0.123 [0.018]	0	1		
Proportion HHD	Beta	0.123 [0.018]	0	1		
Proportion CCPD	Beta	0.074 [0.011]	0	1	Adarkwah 2013; <sup>30</sup>	
Proportion CAPD	Beta	0.106 [0.016]	0	1		
<b>Transplant</b>						
Proportion of transplanted organs from a living donor	Beta	0.572 [0.086]	0	1	RENINET, 2014. <sup>23</sup>	
Annual probability of transplant (by age group)	18-34	Beta	0.330 [0.050]	0	1	Based on Swedish transplant registry data
	35-44	Beta	0.330 [0.050]	0	1	
	45-54	Beta	0.110 [0.017]	0	1	
	55-64	Beta	0.110 [0.017]	0	1	
	65+	Beta	0.150 [0.023]	0	1	
<b>Annual costs of tolvaptan treatment</b>						
<i>Administration &amp; monitoring</i>						
Year 1	Gamma	€140.03 [€21.00]	0	No limit	11 x additional biochemistry tests: <sup>37</sup>	
Year 2	Gamma	€101.84 [€15.28]	0	No limit	8 x additional biochemistry tests: <sup>37</sup>	
Subsequent years	Gamma	€50.92 [€7.64]	0	No limit	4 x additional biochemistry tests: <sup>37</sup>	
<i>Increased nephrologist visits</i>						
Year 1	Gamma	€183.10 [€27.47]	0	No limit	2 x additional visits: <sup>37</sup>	
Year 2	Gamma	€91.55 [€13.73]	0	No limit	1 x additional visit: <sup>37</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	€497.93 [€74.69]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>40</sup>
CKD stage 2	Gamma	€513.91 [€77.09]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>40</sup>
CKD stage 3	Gamma	€824.31 [€123.65]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>40</sup>
CKD stage 4	Gamma	€1419.09 [€212.86]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>40</sup>
CKD stage 5 (prior to ESRD treatment)	Gamma	€1957.26 [€293.59]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>40</sup>
Serious kidney pain event	Gamma	€1,277.03 [€191.55]	0	No limit	NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie <sup>37</sup>
<b>Annual costs of background management of ADPKD and related complications, in addition to ESRD treatment</b>					
CKD stage 5	Gamma	€1957.26 [€293.59]	0	No limit	Otsuka EU Chart Review <sup>40</sup>
<i>HD/PD costs</i>					
Cost of HD access	Gamma	€4,495.28 [€674.29]	0	No limit	De Wit 1998 - Inflated to 2016 costs <sup>38</sup>
Cost of PD access	Gamma	€5,296.21 [€794.43]	0	No limit	De Wit 1998 - Inflated to 2016 costs <sup>38</sup>
<b>Annual costs of conservative care, dialysis and dialysis related complications</b>					
Conservative Care	Gamma	€1957.26 [€293.59]	0	No limit	De Wit et al 1998 - inflated to 2016 costs <sup>38</sup>
CHD	Gamma	€94,835.43 [€14,225.31]	0	No limit	
LCHD	Gamma	€83,036.06 [€12,445.41]	0	No limit	
HHD	Gamma	€74,528.93 [€11,179.34]	0	No limit	
CCPD	Gamma	€79,255.19 [€11,888.28]	0	No limit	
CAPD	Gamma	€61,615.02 [€9,242.25]	0	No limit	
<b>Transplant costs</b>					
Living donor transplant cost	Gamma	€72,765.24 [€10,914.79]	0	No limit	Oostenbrink et al - pre and peri transplant costs - inflated to 2016 costs <sup>41</sup>
Deceased donor transplant cost	Gamma	€61,523.49 [€9,228.52]	0	No limit	
Maintenance Year 1	Gamma	€10,474.84 [€1,571.23]	0	No limit	Oostenbrink et al - post transplant costs (average of live/deceased donor costs) <sup>41</sup>
Maintenance Year 2+	Gamma	€10,474.84 [€1,571.23]	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	OVERTURE. Otsuka 2016 <sup>31</sup>
CKD stage 2	Beta	0.000 [0.000]	0	1	OVERTURE. Otsuka 2016 <sup>31</sup>
CKD stage 3	Beta	0.039 [0.006]	0	1	OVERTURE. Otsuka 2016 <sup>31</sup>
CKD stage 4	Beta	0.052 [0.008]	0	1	OVERTURE. Otsuka 2016 <sup>31</sup>
CKD stage 5	Beta	0.331 [0.050]	0	1	Lee et al., 2005; ESRD pre-dialysis (EQ-5D; age standardised) <sup>32</sup>
Disutility associated with serious kidney pain (3 month duration)	Beta	0.039 [0.006]	0	1	Estimated via Versteegh et al. Health State 11131 adjusted to a 3 month duration (0.157/4) <sup>34</sup>
<i>Disutility of ESRD relative to general population</i>					
Conservative Care	Beta	0.331 [0.050]	0	1	Assumed equal to dialysis
CHD/LCHD	Beta	0.458 [0.069]	0	1	Lee et al., 2005; ESRD haemodialysis: (EQ-5D) <sup>32</sup>
HHD	Beta	0.458 [0.069]	0	1	Lee et al., 2005; ESRD haemodialysis: (EQ-5D) <sup>32</sup>
PD	Beta	0.371 [0.056]	0	1	Lee et al., 2005; ESRD haemodialysis: (EQ-5D) <sup>32</sup>
Transplant Year 1	Beta	0.161 [0.024]	0	1	Ortega et al., 2007; pre-transplant: (EQ-5D; age standardised) <sup>33</sup>
Transplant Year 2+	Beta	0.081 [0.012]	0	1	Ortega et al., 2007; pre-transplant: (EQ-5D; age standardised) <sup>33</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)	20.52	22.00	1.48
QALYs	17.97	19.60	1.64

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>	<b>€243.161</b>	<b>€405.867</b>	<b>€162.707</b>
<i>Behandelskosten</i>	€0	€195.252	€195.252
<i>CKD 1-4</i>	€10.059	€10.834	€775
<i>ESRD behandeling</i>	€233.102	€199.782	-€33.320
<b>Productiviteit (inkomen)</b>	<b>€28.975</b>	<b>€25.776</b>	<b>-€3.199</b>
<i>CKD 1-4</i>	€11.422	€12.256	€834
<i>ESRD behandeling</i>	€17.553	€13.520	-€4.033
<b>Total cost</b>	<b>€272.136</b>	<b>€431.643</b>	<b>€159.507</b>

### 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 108.049 per LYG en € 97.497 per QALY ten opzichte van BSC (zie tabel 16).

**Tabel 16: Incrementele kosteneffectiviteit van tolvaptan versus BSC Zonder discontering**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€108.049/LYG	€106.974
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€97.497/QALY	€101.351

### 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 een grote impact te hebben op de resultaten (ICER ligt tussen de €68.000 en €111.000 per QALY). De resultaten zijn in een tornadodiagram gepresenteerd in figuur 4.

**Tabel 17 Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses**

Subject	ICER (€/LYG)		ICER (€/QALY)	
	lower	upper	lower	upper
Treatment effect on renal function Dutch population CKD-EPI (35.3%) vs. Overall cohort CKD-EPI (26.4%)	74.713	122.592	67.705	111.397
Treatment effect on renal function EU population 1/SC (35.1%) vs. Overall cohort 1/SC (31.6%)	87.185	97.528	78.081	88.096
Treatment effect implementation (dynamic vs. static)	100.439	108.049	90.002	97.497
Treatment discontinuation year 4+ (2.89% vs. 6.51%)	108.049	117.473	97.497	105.448
Proportion that receive conservative care (9% vs. 15%)	107.936	110.728	97.814	98.898
Probability of receiving a transplant (-/+25%)	108.553	109.899	96.940	99.730
Mortality Hazard prior to ESRD (-/+25%)	105.708	110.522	96.048	99.092

Additional Mortality Hazard in CKD stage 1-2 (0 vs. 1.375)	108.049	109.042	97.497	98.110
Transplant related mortality (+/- 25%)	104.667	114.581	94.807	102.718
Dialysis related mortality (+/- 25%)	106.330	113.544	97.797	99.436
Treatment related disutility (not applied vs. 0.0123)	108.049	110.817	97.497	108.235
Impact on employment (+/-25%)	107.765	108.333	97.240	97.753
Friction cost methodology (applied yearly vs. applied once)	107.398	108.049	96.909	97.497
Additional nephrology visits with treatment (2 additional visits vs. 8 additional visits)	108.049	111.761	97.497	100.518
Health state costs (+/-25%)	107.907	108.191	97.368	97.625
Serious pain events (included or not included)	108.049	108.191	97.497	98.084
Health state utility values (alternative scenario vs. base case)	110.632	108.049	96.132	97.497
ESRD therapy eGFR start level (mL/min/1.73m2) [9.0 vs. 6.6]	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend
<b>Scenario-analyses</b>				
Dutch TEMPO 3:4 patient characteristics (Dutch cohort effect – 35.3%)	74.713		67.705	
Mayo clinic subclass 1C-1E	106.521		96.774	
Treatment initiated in CKD stage 1	122.087		104.420	
Treatment initiated in CKD stage 2	97.704		87.741	
Treatment initiated in CKD stage 3	75.188		72.092	
Inclusie van drie gevallen met levertoxiciteit	ontbreekt		100.437	
Geen behandel­effect meer na 5 jaar behandelen (en geen tolvaptan behandelkosten meer na 5 jaar)	ontbreekt		162.309	
Incidentie van nierpijn is 0	ontbreekt		98.084	

In twee extra scenarioanalyses heeft de fabrikant inzicht gegeven in de kosteneffectiviteit per subgroep patiënten (CKD-stadium 1-3). Uit de resultaten



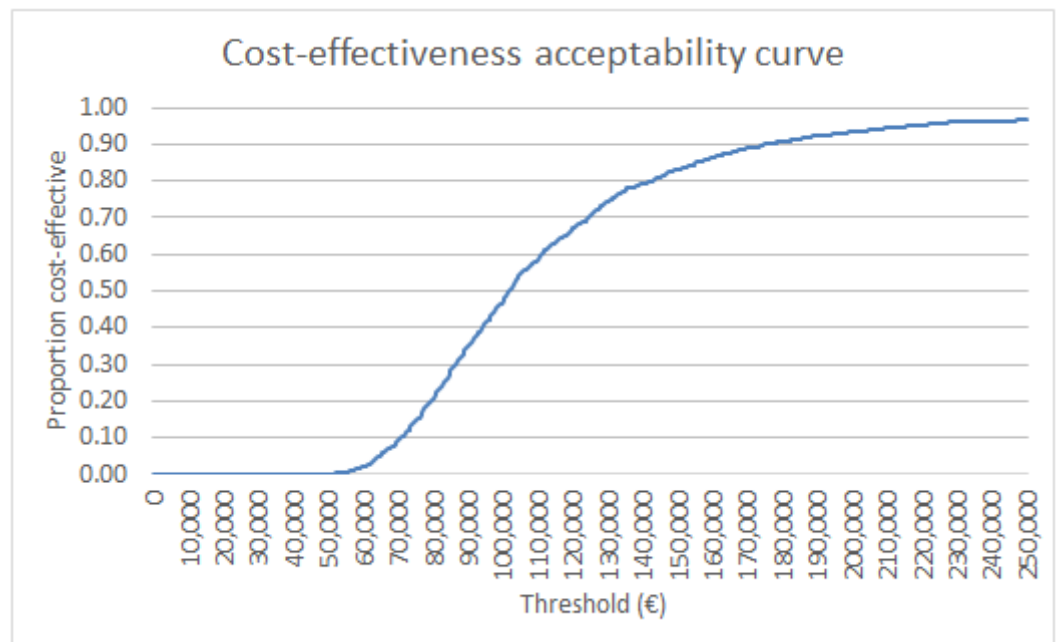
blijkt zoals te verwachten was, dat de ICER van patiënten in CKD stadium 1 bij beide benaderingen hoger ligt dan de gemiddelde ICER. De ICERs in CKD stadium 2 en 3 liggen onder de gemiddelde ICER. Zie ook tabel 17 en het tornadodiagram in figuur 4.

Verder blijkt uit de scenario-analyses dat als gebruik wordt gemaakt van de effectiviteitsgegevens van de Nederlandse patiëntengroep uit de TEMPO 3;4 studie de kosteneffectiviteit veel gunstiger wordt (€67.705 per QALY).

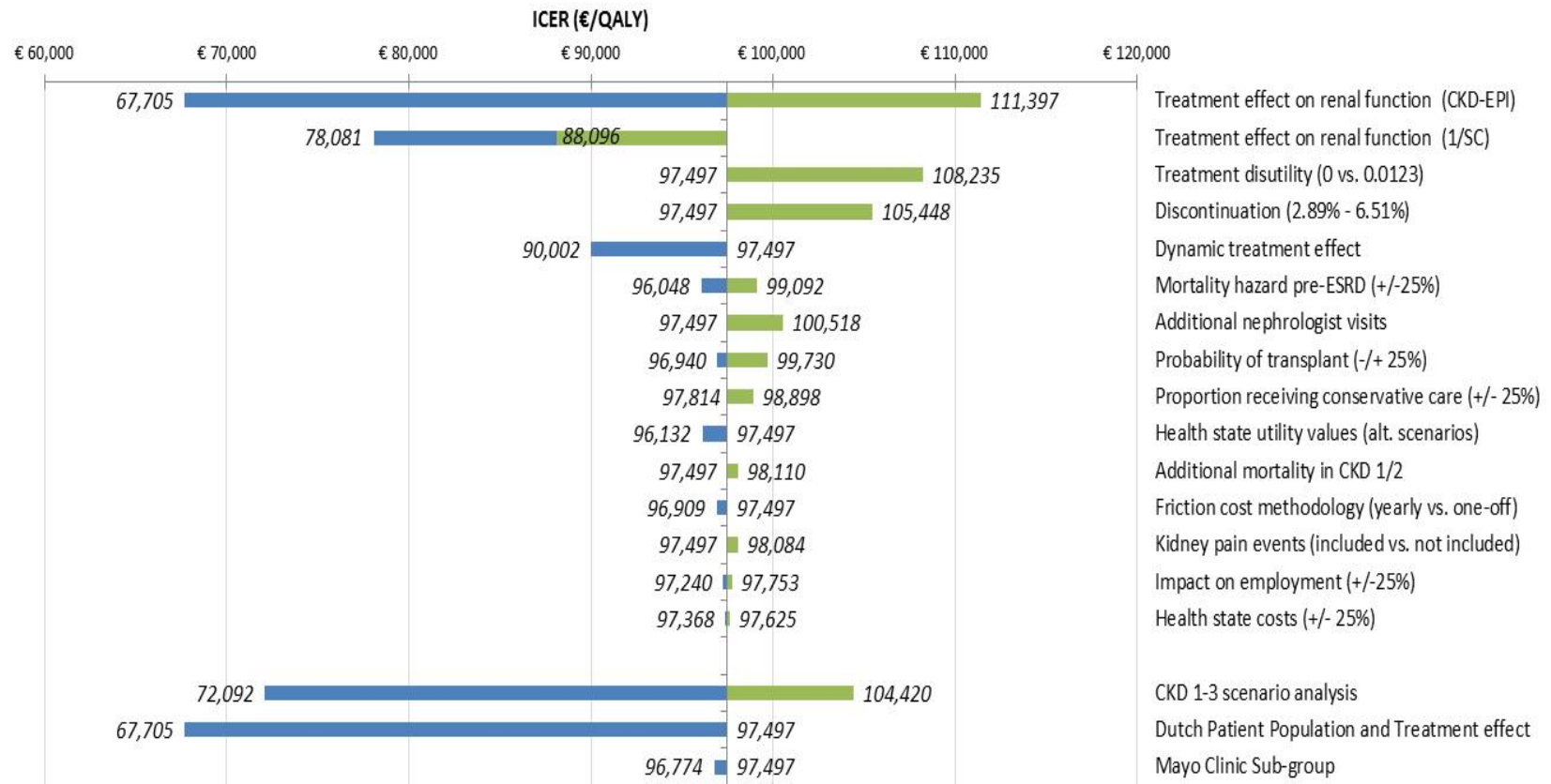
De fabrikant voegt ook een disutiliteit van tolvaptanbehandeling toe bij een van de scenario's. Het meenemen van een disutiliteit voor tolvaptan behandeling heeft ook een grote invloed op de ICER. Meenemen van disutiliteiten verhoogt de ICER naar €108.235/QALY.

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 21%.

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



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





## 4 Discussie en Conclusies

De fabrikant 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 fabrikant rapporteert een deterministische ICER van €97.497 per QALY.

Het Zorginstituut concludeert na het advies van 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 voldoende methodologische kwaliteit is en dat bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is, 21% bedraagt. Het resultaat is het meest gevoelig voor de volgende punten:

- de studiepopulatie die wordt gebruikt om het behandelingseffect te bepalen (overall populatie, Europese populatie of de Nederlandse studiepopulatie); de kosteneffectiviteit wordt aanzienlijk gunstiger indien uitgegaan wordt van alleen de Nederlandse patiënten in de klinische studie. Uit een extra analyse waarbij alleen uitgegaan is van de 68 Nederlandse patiënten (van de in totaal 1445 geïncludeerde patiënten) komt naar voren dat de kosteneffectiviteit lager wordt namelijk € 67.705 per QALY. De kans dat tolvaptan dan kosteneffectief is zal dan meer rond de 50% liggen. Deze analyse is echter gebaseerd op een beperkt aantal patiënten.
- de duur van het behandelingseffect (levenslang effect of 5 jaar effect);
- de gebruikte methodiek om nierfunctie te bepalen (CKP-EPI of serum kreatinine);
- het moment van start met behandeling (start in CKD1 of CKD2 of in CKD3).



## 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. [www.pkdinternational.org/EAF\\_ADPKD\\_Policy\\_Report\\_2015](http://www.pkdinternational.org/EAF_ADPKD_Policy_Report_2015) 2015. Geraadpleegd in September 2015
3. Grantham J. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1477-85.
4. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, et al. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general US population. *American journal of hypertension* 2004;17:1029-34.
5. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 1993;329:332-42.
6. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *The Lancet* 1999;353:103-7.
7. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *American Journal of Kidney Diseases* 1983;2:630-9.
8. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival - an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29:iv15-iv25.
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. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29:1910-8.
10. Ravine D, Sheffield LJ, Danks DM, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *The Lancet* 1994;343:824-7.
11. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2015;11:589-98.
12. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 2012;367:2407-18.
13. Clinicaltrials.gov. Open-label tolvaptan study in subjects with ADPKD (TEMPO 4/4). 2014;
14. Erickson KF, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annals of internal medicine* 2013;159:382-9.
15. National Institute for Health and Care excellence. Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease. 2015;
16. Scottish Medicines Consortium. Tolvaptan. 2015;
17. CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION TOLVAPTAN. 2015;
18. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29:iv95-iv105.
19. Horie S, Mochizuki T, Muto S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clinical and experimental nephrology* 2016;1-17.
20. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, 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.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-12.
  22. Evans DW, Ryckelynck JP, Fabre E, et al. Peritonitis-free survival in peritoneal dialysis: an update taking competing risks into account. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25:2315-22.
  23. RENINE. 2014;
  24. RENINE. 2016;
  25. van der Mei SF, Kuiper D, Groothoff JW, et al. Long-term health and work outcomes of renal transplantation and patterns of work status during the end-stage renal disease trajectory. *Journal of occupational rehabilitation* 2011;21:325-34.
  26. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, et al. Autosomal Polycystic Kidney Disease (Adpkd): Costs And Resource Utilisation In The Nordic Countries. *Value in Health* 2015;18:A513.
  27. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* 2010;375:2073-81.
  28. Statline, Centraal bureau voor de Statistiek, <http://statline.cbs.nl/Statweb/?LA=nl>.
  29. Otsuka. TEMPO 3:4 Clinical Study Report. 2016;
  30. Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, et al. To treat or not to treat? Cost-effectiveness of ace inhibitors in non-diabetic advanced renal disease-a Dutch perspective. *Kidney and Blood Pressure Research* 2013;37:168-80.
  31. Otsuka. Observational Study in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (OVERTURE). 2016;
  32. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Current medical research and opinion* 2005;21:1777-83.
  33. Ortega T, Valdés C, Rebollo P, et al. Evaluation of Reliability and Validity of Spanish Version of the End-Stage Renal Disease Symptom Checklist Transplantation Module. *Transplantation* 2007;84:1428-35.
  34. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value in Health* 2016;
  35. Heijmans MJWM, Rijken PM. Sociaal-maatschappelijke participatie van mensen met een chronische nierinsufficiëntie. Een literatuurstudie naar de ervaren knelpunten en mogelijkheden 2004;
  36. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (geactualiseerde versie 2015). opdracht van Zorginstituut Nederland 2015;
  37. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC zorgproducten tariefapplicatie. 2016;
  38. de Wit GA, Ramsteijn PG, de Charro FT. Economic evaluation of end stage renal disease treatment. *Health policy* 1998;44:215-32.
  39. Matsushita K, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
  40. Otsuka. An evaluation of medical resource utilization in subjects with ADPKD in Europe Final Report . 2014;
  41. Oostenbrink JB, Kok ET, Verheul RM. A comparative study of resource use and costs of renal, liver and heart transplantation. *Transplant international* 2005;18:437-43.



Zorginstituut Nederland

## 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        1 december 2016  
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—9
1.5	Marktpenetratie—9
<b>2</b>	<b>Budgetimpact—11</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—15</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)*

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

De fabrikant gaat uit 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. De Nederlandse beroepsgroep geeft aan zich wat betreft indicatie voor behandeling met tolvaptan aan te sluiten bij de richtlijn van de Europese beroepsvereniging (ERA-EDTA). Zij vinden behandeling met tolvaptan geschikt voor ADPKD patiënten met een leeftijd tot 50 jaar, CKD stadium 1 tot en met 3a en (een hoge waarschijnlijkheid van) snelle ziekteprogressie.<sup>19</sup> Professor Gansevoort heeft in een literatuurstudie de prevalentie van ADPKD in Europa geschat op maximaal 4.2 tot 4.7 per 10.000 van de algemene bevolking. Dit zijn echter het totaal aantal patiënten. De prevalentie van gediagnosticeerde ADPKD patiënten, welke niet afhankelijk zijn van een nierfunctie vervangende behandeling schatten zij op ongeveer 2.0 tot 2.5 per 10.000 van de bevolking. Nierfunctie vervangende behandeling vindt plaats in eindstadium nierfalen en dan dient tolvaptan behandeling al gestopt te zijn. Daarom worden patiënten die afhankelijk zijn van nierfunctie vervangende behandeling buiten beschouwing gelaten. Met een inwonertal van circa 16.9 miljoen in Nederland wordt het totaal aantal ADPKD patiënten in Nederland geschat op 3380 tot 4225. 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. Zoals hierboven aangegeven vindt de Nederlandse beroepsgroep tolvaptan behandeling alleen geschikt voor patiënten met een leeftijd tot 50 jaar, CKD stadium 1 tot en met 3a en (een hoge waarschijnlijkheid van) snelle ziekteprogressie. Patiënten met CKD stadium 3b blijven dan buiten beschouwing. 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. De Nederlandse beroepsgroep schat dat de verhouding ADPKD patiënten met CKD stadium 3a versus 3b, ongeveer 55% versus 45% is. Uitgaande van deze aannames zijn er in Nederland in 2016, 2017 en 2018 ongeveer 320 tot 400 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan (zie tabel 1).

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.



<b>Tabel 1: Berekening van het totaal aantal Nederlandse ADPKD patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tolvaptan</b>									
Jaar	2016			2017			2018		
CKD Ziektestadium	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Totaal aantal ADPKD patiënten in Nederland	3380-4225			3380-4225			3380-4225		
Aantal patiënten per ziektestadium (%)	507-634 15%	507-634 15%	676-845 20%	507-634 15%	507-634 15%	676-845 20%	507-634 15%	507-634 15%	676-845 20%
Aantal patiënten met snelle progressie (%)	76-95 15%	101-127 20%	270-338 40%	76-95 15%	101-127 20%	270-338 40%	76-95 15%	101-127 20%	270-338 40%
Aantal patiënten met CKD3a (%)	149-186 55% van CKD3			149-186 55% van CKD3			149-186 55% van CKD3		
Totaal aantal te behandelen patiënten (CKD1+CKD2+CKD3a)	326-408			326-408			326-408		
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (%)	320-400 98%			320-400 98%			320-400 98%		

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. In de recent gepubliceerde Europese richtlijn wordt aanbevolen dat niet met tolvaptan gestart zou moeten worden bij een leeftijd van 30-40 jaar indien sprake is van CKD-stadium 1 en dat ook niet gestart zou moeten worden bij een leeftijd 40-50 jaar bij CKD-stadium 1-2, vanwege de mogelijkheid van 'langzame progressie'.<sup>19</sup> Daarnaast geeft de beroepsgroep aan ook maar tot een leeftijd van 50 jaar te starten met behandeling. Als ook deze patiënten buiten beschouwing worden gelaten zal het aantal te behandelen patiënten en daarmee de budgetimpact lager uitvallen.

## 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		
CKD Ziektestadium	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Totaal aantal ADPKD patiënten in Nederland	3380-4225			3380-4225			3380-4225		
Aantal patiënten per ziektestadium (%)	507-634 15%	507-634 15%	676-845 20%	507-634 15%	507-634 15%	676-845 20%	507-634 15%	507-634 15%	676-845 20%
Aantal patiënten met snelle progressie (%)	76-95 15%	101-127 20%	270-338 40%	76-95 15%	101-127 20%	270-338 40%	76-95 15%	101-127 20%	270-338 40%
Aantal patiënten met CKD3a (%)	149-186 55% van CKD3			149-186 55% van CKD3			149-186 55% van CKD3		
Totaal aantal te behandelen patiënten (CKD1+CKD2+CKD3a)	326-408			326-408			326-408		
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (%)	320-400 98%			320-400 98%			320-400 98%		
Marktpenetratie minimaal	15%			30%			45%		
Marktpenetratie maximaal	25%			50%			75%		
Totaal aantal te behandelen patiënten minimaal scenario	48-60			96-120			144-180		
Totaal aantal te behandelen patiënten maximaal scenario	80-100			160-200			240-300		
Totale kosten (€22.265/jaar) minimaal scenario	€ 1.068.720 - €1.335.900			€ 2.137.440 - €2.671.800			€ 3.206.160 - €4.007.700		
Totale kosten (€22.265/jaar) maximaal scenario	€ 1.781.200 - €2.226.500			€ 3.562.400 - €4.453.000			€ 5.343.600 - €6.679.500		



### 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 €3,2 en €6,7 miljoen in 2018. Indien behandeld gaat worden volgens de aanbevelingen in de recent gepubliceerde richtlijn zou de budgetimpact nog lager kunnen uitvallen.



## 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
- <sup>19</sup> Gansevoort R.T., Arici M, Benzing T et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 337–348.





## **Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 26 september 2016**

39<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

### **Agendapunt 6**

**tolvaptan (Jinarc®), 1B, herbeoordeling FE dossier**

FE

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Het Zorginstituut heeft tolvaptan in 2015 beoordeeld en het FT, BIA en GVS rapport zijn toen vastgesteld. 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 Budget Impact is geschat tussen de €8 en €13 miljoen in 2018.

De kosteneffectiviteitsanalyse was van onvoldoende methodologische kwaliteit, zodat geen uitspraak gedaan kon worden over de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel. De fabrikant heeft nu een herbeoordeling van het FE-dossier ingediend.

FE

#### Discussie

De eerste referent is het eens met de concept-conclusie dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de fabrikant vooralsnog van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

De referent is van mening dat het toevoegen van disutiliteit voor de bijwerkingen gezien kan worden als methodologisch, maar het toevoegen van scenario analyses onder overblijvende onzekerheid valt. Het voorstel van de referent is om dit in het rapport te scheiden.

Aan de WAR wordt de vraag voorgelegd of de commissie van mening is of er nog een subgroep af te bakenen valt waarbij tolvaptan kosteneffectief is door de fabrikant een PSA te laten draaien voor CKD2 en CKD3 patiënten. De eerste referent stelt voor om de fabrikant te vragen een PSA uit te voeren voor de CKD3 patiënten en een PSA voor de CKD2 en CKD3 patiënten samen. Dit omdat op basis van de huidige gegevens de conclusie zou kunnen zijn dat het middel doelmatiger wordt wanneer de patiënten in een verder gevorderd stadium zijn. Maar om alle mogelijkheden nog open te houden is het beter om aan de fabrikant te vragen om ook een PSA voor alleen de CKD3 patiënten te draaien. Klinisch is het in ieder geval mogelijk om een subgroep af te bakenen. Daarbij wordt opgemerkt dat een onderscheid in subgroepen gebaseerd zou moeten zijn op de farmacotherapeutische beoordeling.

De jaarlijkse kansen voor transplantatie in het Nederlandse RENINE register gaan over PKD patiënten, en niet uitsluitend over ADPKD patiënten. Hetzelfde geldt ook voor de sterftekans na de transplantatie. Het is daarom niet duidelijk of deze kansen representatief zijn voor de Nederlandse ADPKD patiënten. De referent geeft aan dat op basis van een gepubliceerde studie uit 2015, gesteld kan worden dat dit ook voor de Nederlandse ADPKD patiënten opgaat. In deze studie waren 64% van de patiënten die een transplantatie kregen autosomaal dominant. Daarbij speelt ook mee dat autosomaal dominant 10 keer vaker voorkomt dan autosomaal recessief en patiënten die autosomaal recessief zijn vaak jong overlijden.

Er zijn nog een aantal kritiekpunten op de kosten die zijn gebruikt als input voor het model.

In het rapport staat dat de fabrikant geen rekening houdt met reiskosten en de kosten van informele zorg. Omdat gebruik van tolvaptan tot een overlevingsverschil leidt,

zullen de patiënten in de tolvaptan arm vaker naar behandelingscentra gaan. Hierdoor zijn de kosten waarschijnlijk enigszins onderschat. Daarnaast hebben patiënten in zwaardere toestanden informele zorg nodig. Omdat in de tolvaptan arm minder patiënten in zware toestanden terechtkomen, zijn mogelijke besparingen in de tolvaptan arm niet meegenomen. De referent is het eens met de conclusies van het Zorginstituut, maar vindt dit geen zwaarwegende punten en deze punten zullen geen invloed hebben op het resultaat.

De tweede referent geeft mee dat wanneer de subgroep analyses zijn gedraaid, op basis van de resultaten ook naar de al goedgekeurde BIA gekeken kan worden, omdat hier nog 15% CKD1 staat en de BIA dan wellicht lager wordt.

Het Zorginstituut wil aan de fabrikant vragen om twee gevoeligheidsanalyses uit te voeren met variatie in startwaardes. De tweede referent geeft aan dat dit technisch lastig is omdat het om twee modules gaat waarbij de startwaarde de overgang van de twee modules is. Het is de vraag of dit uit te voeren is. De referent stelt voor om deze twee gevoeligheidsanalyses achterwege te laten.

De tweede referent is het niet met de conclusie van het Zorginstituut eens dat de univariate gevoeligheidsanalyse een grote impact heeft. De referent is van mening dat er maar twee á drie zaken zijn die impact hebben en die het bereik doen verschuiven. Dit betreft voornamelijk het toepassen van het behandelingseffect op de Nederlandse situatie. Dit is ook de grote onzekerheid.

In tabel 17 (Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses) komt de eerste gevoeligheidsanalyse overeen met de eerste scenarioanalyse.. Het voorstel van de referent is om daarom dit scenario uit de tabel te laten omdat die niets meer aan informatie toevoegt. In tabel 8 staat het gemiddeld zorggebruik per patiënt/jaar/ziekestadium. Deze resultaten worden soms in volume eenheden en soms in percentage zorggebruiker gegeven. Het voorstel van de tweede referent is om dit hierbij te vermelden.

In het voorliggende dossier worden op basis van kosteneffectiviteit subgroepen verkend. Een vraag van een WAR-lid is hoe deze aanpak past binnen de huidige procedure. Het Zorginstituut antwoordt dat ook intern deze vraag voorligt en geïnventariseerd gaat worden op welke wijze hiermee omgegaan moet worden.

FE

#### Advies van de WAR aan ZIN

Het Zorginstituut concludeert na het advies van 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 voldoende methodologische kwaliteit is, maar dat er nog teveel onzekerheid bestaat rondom het resultaat om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van tolvaptan.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De fabrikant heeft geen disutiliteit voor tolvaptanbehandeling gebruikt in de base-case. Hierdoor is de ICER onderschat.
- Drie scenario analyses ontbreken, namelijk een scenario waarin het behandelingseffect 5 jaar duurt, nierpijn op 0 wordt gezet, en transplantatie na levertoxiciteit wordt meegenomen.

Hierdoor heeft het Zorginstituut niet volledig zicht op de onzekerheid rond het model.



## Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 31 oktober 2016

40<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

### Agendapunt 5

tolvaptan (Jinarc®), 1B,

FE

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Het Zorginstituut heeft tolvaptan in 2015 beoordeeld, en het FT, BIA en GVS rapport zijn toen vastgesteld. Het voorliggende rapport betreft een herbeoordeling van het FE, omdat deze in 2015 van onvoldoende methodologische kwaliteit was, zodat geen uitspraak gedaan kon worden over de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel. De belangrijkste kritiekpunten zijn in deze herbeoordeling aangepast en de WAR CG kwam tijdens de eerste bespreking tot de volgende conclusie: De kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit en het dossier diende op een aantal punten door de fabrikant te worden aangepast alvorens door de commissie een betrouwbare uitspraak kon worden gedaan over het resultaat. Het conceptrapport is uitgestuurd ter consultatie en alle partijen hebben gereageerd. Op basis van de reacties van de belanghebbende partijen is de conclusie aangepast.

FE

#### Discussie

De eerste referent en tweede referent kunnen zich vinden in:

- het FE-rapport en de aangepaste conclusie;
- de antwoordbrieven die zijn geschreven aan de belanghebbende partijen;
- de aangepaste BIA.

In het rapport staat dat 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 21% is. De tweede referent is van mening dat de 21% niet van toepassing is op de Nederlandse situatie. Het Zorginstituut antwoordt dat het zwakke punt in de scenarioanalyse voor de Nederlandse situatie is dat dit maar 68 patiënten (van de 1500) in de studie betreft. Dit maakt de betrouwbaarheid van het effectiviteits resultaat kleiner. In de Europese richtlijn wordt aangegeven bij welke patiënten met het middel gestart gaat worden en hier wordt een duidelijke selectie in gemaakt. De Nederlandse beroepsgroep kan zich in deze richtlijn vinden. Dit zou betekenen dat de kosteneffectiviteitsratio lager (en dus gunstiger) zou worden. Met betrekking tot de tijdshorizon stelt de referent voor om de zin te wijzigen in 'De onlangs gepubliceerde Europese richtlijn benoemt inderdaad specifiek om niet levenslang te behandelen, en tolvaptan te stoppen op het tijdstip van, dan wel vlak voor start van dialyse.'

De onderbouwing bij de referentiewaarde van €80.000 per QALY vindt een WAR-lid zwak en stelt voor dat dit beter onderbouwd wordt. Met de cijfers die beschikbaar zijn beseft het WAR-lid dat dit lastig wordt, maar gezien de consistentie in dossiers is dit wel noodzakelijk.

FE

#### Advies van de WAR aan ZIN

De conclusie van de WAR aan het Zorginstituut is dat:

- de kosteneffectiviteitsanalyse van tolvaptan bij de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot en met 3 van voldoende methodologische kwaliteit is en dat bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY de kans dat tolvaptan kosteneffectief is, 21% bedraagt.
- de budgetimpact wordt geschat tussen de €3,2 en €6,7 miljoen.