



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport,
Postbus 20350
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
ppasman@zinl.nl

Onze referentie

2019013606

2019013606

Datum 2 april 2019
Betreft Tolvaptan (Jinarc®) aanpassing van de nadere voorwaarden met CKD stadium 3b

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 12 februari 2019 CIBG-19-07666 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om de nadere voorwaarden van het geneesmiddel tolvaptan (Jinarc®) bij de indicatie autosomaal dominant polycysteuze nierziekte (ADPKD) aan te passen. Aanleiding hiervoor is de publicatie van nieuwe onderzoeksresultaten en aangepaste richtlijnen over de effectiviteit en veiligheid van tolvaptan bij patiënten met een sterker verminderde nierfunctie dan bij de eerste beoordeling. Aangezien uw verzoek een aanpassing van een reeds bestaande indicatie van tolvaptan betreft, zullen wij deze aanpassing van nadere voorwaarden in de vorm van een briefrapport beantwoorden, aangevuld met een budget impact analyse, welke als separaat document is bijgevoegd.

Huidige situatie

Tolvaptan (Jinarc®) is op basis van een eerdere beoordeling van Zorginstituut Nederland geplaatst op lijst 1B van het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS).¹ Er is geconcludeerd dat tolvaptan een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg in ADPKD patiënten met CKD stadium 1 tot en met 3. Voor de effectiviteit van tolvaptan bij patiënten met CKD stadium 3b was destijds te weinig bewijs. Vergoeding is op dit moment daardoor alleen mogelijk op basis van de volgende 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.

¹ Zorginstituut Nederland. Tolvaptan (Jinarc) bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte. 2016. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/05/gvs-advies-tolvaptan-jinarc-bij-cyste-ontwikkeling-en-nierinsufficientie-bij-adpkd-herbeoordeling>

Conform de richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) komen alleen patiënten onder de leeftijd van 50 jaar met een glomerular filtration rate (GFR) >30 ml/min (CKD stadium 1 t/m 3) in aanmerking voor de behandeling met tolvaptan.²

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
22 maart 2019

Onze referentie
2019013606

Uitbreiding nadere voorwaarden met CKD stadium 3b

Tolvaptan (Jinarc®) is in 2015 toegelaten tot de markt voor de indicatie ADPKD met CKD stadium 1 tot en met 3 (dus inclusief CKD stadium 3b) onder de voorwaarde dat er een aanvullende studie zou worden verricht bij patiënten in latere CKD stadia bij aanvang van de behandeling.³ Deze studie (REPRISE) is inmiddels afgerond. De geregistreerde indicatie van tolvaptan is op basis van deze studie door de EMA in 2018 uitgebreid met CKD stadium 4 en luidt nu als volgt⁴:

Jinarc 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 4 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont.

Naar aanleiding van de onderzoeksresultaten van de REPRISE studie, heeft de fabrikant nu een aanvraag ingediend voor de uitbreiding van nadere voorwaarden van tolvaptan (Jinarc®) met CKD stadium 3b. Ook de NFN geeft in haar recent aangepaste richtlijn aan de behandeling met tolvaptan te overwegen bij patiënten met ADPKD met CKD stadium 3b.² Wel wordt opgemerkt dat de gezondheidswinst in dit stadium wellicht beperkt is, indien er niet veel jaren meer resteren tot eindstadium nierfalen (CKD stadium 5). Derhalve wordt geadviseerd de behandeling met tolvaptan bij patiënten met CKD stadium 3b te starten in overleg met expertisecentra. De fabrikant is niet voornemens vergoeding aan te vragen voor subgroep CKD stadium 4, omdat deze patiënten volgens de richtlijn van de NFN niet in aanmerking komen voor starten met een behandeling met tolvaptan.

Conclusie therapeutische waarde

In de bijlage staan de resultaten van de REPRISE studie beschreven. Op basis van de gegevens in de bijlage concluderen wij dat, in analogie met een eerdere beoordeling bij patiënten met nierfunctie CKD stadium 1-3, tolvaptan in patiënten met CKD stadium 3b die tekenen van snelle progressie vertonen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Conclusie budget impact analyse

In de separaat bijgevoegde budget impact analyse is gekeken naar de meerkosten die gepaard gaan met de uitbreiding van de nadere voorwaarde met patiënten met CKD stadium 3b. Uitgaande van 120 tot 149 volwassen ADPKD patiënten met snelle progressie in CKD stadium 3b die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan en een marktpenetratie van 45% zullen er naar verwachting drie jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarde 54 tot maximaal

² Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Tolvaptan bij ADPKD: commentaar op het ERA-EDTA position statement, update 2018. <https://www.nefro.nl/richtlijnen/tolvaptan-bij-adpkd>

³ CHMP. Summary of opinion tolvaptan (Jinarc®). 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-jinarc_en.pdf

⁴ CHMP. Summary of opinion (post authorization) tolvaptan (Jinarc®). 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jinarc_en.pdf

67 patiënten met CKD type 3b extra met tolvaptan behandeld worden. De behandelkosten van tolvaptan bedragen €19.100 per patiënt per jaar. Hiermee komen de totale meerkosten van uitbreiding van de nadere voorwaarde (met CKD type 3b) uit tussen €1.031.400,- en maximaal €1.279.700,- per jaar. Als behandeld gaat worden volgens de aanbevelingen in de gepubliceerde richtlijn (i.e. leeftijd <50 jaar) zou de budgetimpact lager kunnen uitvallen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
22 maart 2019

Onze referentie
2019013606

Advies van Zorginstituut Nederland

Tolvaptan (Jinarc®) is reeds opgenomen op lijst 1B met nadere voorwaarden voor ADPKD. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om de bijlage 2 voorwaarde van tolvaptan te wijzigen door patiënten met CKD stadium 3b toe te voegen zoals hieronder geformuleerd. Deze wijziging van de nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

Voorwaarde tolvaptan

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 3 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,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 1: Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden met CKD stadium 3b

Bijlage 1

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
22 maart 2019

Onze referentie
2019013606

Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden met CKD stadium 3b

ADPKD

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) is een chronische aandoening welke wordt gekarakteriseerd door vorming van cysten in beide nieren. ADPKD is een ernstig progressieve aandoening, welke in de meeste gevallen (70%) op relatief jonge leeftijd resulteert in eindstadium nierfalen.

Behandeling

Vòòr de markttoelating van tolvaptan bestond de standaardbehandeling van ADPKD uit "best ondersteunende zorg", oftewel de behandeling van symptomen (e.g. pijnbestrijding), complicaties ten gevolge van de afname van de nierfunctie en cardiovasculair risicomangement. Hierbij heeft de behandeling van hypertensie een belangrijke plaats, met een bloeddruk target gelijk aan die voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Daarnaast wordt voldoende water inname geadviseerd.

Tolvaptan heeft als enige middel naast deze best ondersteunende zorg een plaats in de behandeling van ADPKD, maar alleen patiënten met CKD stadium 1 t/m 3a en tekenen van snelle ziekteprogressie komen in aanmerking voor starten met de behandeling. Omdat ADPKD verergert met de tijd, moet bij de bepaling van de ernst en de progressie de leeftijd worden meegenomen. Volgens de Nederlandse beroepsgroep, en in overeenstemming met de Europese richtlijn⁵, komen patiënten onder de 50 jaar met een glomerular filtration rate (GFR) >30 ml/min (CKD stadium 1 t/m 3) in aanmerking voor de behandeling met tolvaptan. Vervolgens wordt er aan de hand van de historische GFR gekeken of er sprake is van snelle progressie (gedefinieerd als: GFR daling ≥ 5 ml/min/1,73 m² in 1 jaar en/of GFR daling $\geq 2,5$ ml/min/1,73 m² per jaar gedurende een periode van minimaal 5 jaar). In geval de nierfunctie CKD stadium 5 nadert, dient de behandeling met tolvaptan te worden gestaakt.

Studiegegevens

De inclusiecriteria van de REPRISE studie waren als volgt:

- personen tussen de 18-55 jaar met een eGFR 25-65 ml/min/1,73 m²
- personen tussen de 56-65 jaar met een eGFR 25-44 ml/min/1,73 m² en historisch bewijs van een versnelde ziekteprogressie (gedefinieerd als een jaarlijkse daling in eGFR $>2,0$ ml/min/1,73 m²)
- tolvaptan-naïef
- een diagnose van ADPKD (met behulp van Pei-Ravine criteria)

De studie bestond uit 3 fases: enkelblinde prerandomisatie (6 weken), dubbelblinde behandeling (12 maanden) en een follow-up van 2 weken. Tijdens de eerste fase ontvingen 1.491 patiënten behandeling met placebo, gevolgd door een tolvaptan titratiefase en een tolvaptan run-in fase. De 1.370 patiënten die

⁵ ERA-EDTA. 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. 2016. <https://academic.oup.com/ndt/article/31/3/337/2460159>

tijdens deze fase de behandeling met tolvaptan verdroegen werden vervolgens gerandomiseerd naar gecontinueerde behandeling met tolvaptan (n=683) of naar placebo (n=687). Randomisatie was gestratificeerd naar leeftijd (≤ 55 en > 55 jaar) en baseline eGFR (≤ 45 of > 45 ml/min/1,73 m²).

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
22 maart 2019

Onze referentie
2019013606

De primaire uitkomstmaat betrof het verschil in *estimated* GFR (eGFR; CKD Epidemiology Collaboration formule) voorafgaand aan de behandeling en na 12 maanden behandeling, gecorrigeerd voor de tijd dat elke patiënt in de studie bleef. Secundaire uitkomstmaat was het verschil in eGFR, afgeleid van alle individuele serum creatinine meetmomenten tijdens de placebo run-in, tolvaptan run-in, de 12 maanden dubbelblinde behandeling en de follow-up periode, gecorrigeerd voor de tijd dat de patiënt in de studie bleef.

De baseline karakteristieken waren gelijk verdeeld over de tolvaptan arm en de placeboarm. Ongeveer 50% was vrouw en de gemiddelde leeftijd was 47 (SD 8,2) jaar. Het merendeel van de patiënten bevond zich bij aanvang van de studie in CKD stadium 3b (n=598; 45%), gevolgd door CKD stadium 3a (n=402; 30%) en stadium 4 (n=262; 20%). Slechts een klein deel had stadium 2 (n=69; 5%). Meer dan 90% had hypertensie en 50% had last van nierpijn. De ruime meerderheid van de patiënten (82%) startte de dubbelblinde fase met een 90/30 mg dosis tolvaptan; 18% startte met een tolvaptan dosis van 60/30 mg.

Gunstige effecten

Het absolute verschil in eGFR afname na 1 jaar behandeling in patiënten met CKD stadium 3b was -3,20 ml/min/1,73 m² in de tolvaptan arm versus -3,99 ml/min/1,73 m² in de placeboarm. Dit komt overeen met een behandelingseffect van 0,78 ml/min/1,73 m² per jaar (95% BI 0,21-1,36, $p=0,008$).

De resultaten van de secundaire uitkomstmaat komen overeen met de primaire uitkomstmaat: -3,28 ml/min/1,73 m² in de tolvaptan arm versus -3,96 ml/min/1,73 m² in de placeboarm, wat neerkomt op een verschil in eGFR afname van 0,68 ml/min/1,73 m² per jaar.

In de bovenstaande resultaten zijn alle patiënten meegenomen, ongeacht leeftijd. Stratificatie naar leeftijd liet zien dat tolvaptan in patiënten ouder dan 55 jaar (n=190) geen effect had op de nierfunctie ($p=0,65$). Een ondersteunende analyse, aangeleverd door de fabrikant, waarin alleen patiënten met CKD stadium 3b met een leeftijd onder de 50 jaar (n=320) zijn meegenomen laat een groter verschil zien dan in de gehele groep (18-65 jaar): -4,82 ml/min/1,73 m² in de tolvaptan arm versus -6,34 ml/min/1,73 m² in de placeboarm, wat neerkomt op een behandelingseffect van 1,52 ml/min/1,73 m² per jaar (95% BI 0,77-2,27, $p<0,0001$).

Ongunstige effecten

In de enkelblinde fase traden er in 1051 van de 1491 (71%) patiënten ongunstige effecten op. De meest voorkomende waren gerelateerd aan het vochtafdrijvende effect (aquarese) van tolvaptan, namelijk polyurie (32%), dorst (29%) en nycturie (21%). Ernstige ongunstige effecten werden gezien in 43 (3%) deelnemers. In totaal stakten er 7% van de deelnemers de behandeling met tolvaptan als gevolg van ongunstige effecten; bij het merendeel van de stakers (5%) was dit vanwege aan aquarese gerelateerde ongunstig effecten. Deze patiënten zijn vervolgens geëxcludeerd uit de daadwerkelijke studie en niet gerandomiseerd naar een van beide behandelarmen.

Tijdens de dubbelblinde behandel fase werden ongunstige effecten gerapporteerd bij respectievelijk 85% en 82% van de patiënten in de tolvaptan groep en de placebogroep. De meest voorkomende ongunstige effecten waren pijn in de nieren (17% vs 19% in placebo), gevolgd door hepatotoxiciteit, wat voorkwam bij 11% van de patiënten behandeld met tolvaptan versus 5% in placebo. In geen van de gevallen was er sprake van gelijktijdige transaminase en bilirubine verhogingen die voldeden aan criteria voor potentiële leverschade (ALAT/ASAT > 3x *upper limit of normal* en bilirubine > 2x *upper limit of normal*). Bij alle patiënten normaliseerden de leverwaarden na (tijdelijk) staken van de medicatie.

Discussie

De studieresultaten van de REPRIZE studie laten zien dat tolvaptan in patiënten met CKD stadium 3b leidt tot een statistisch significante remming van de afname van de nierfunctie (verschil in afname van de nierfunctie na 1 jaar: 0,78 ml/min/1,73 m²; $p < 0,008$). Ter vergelijking, het behandel effect in de eerdere studie met patiënten in CKD stadium 1 t/m 3 was 0,98 ml/min/1,73 m² per jaar (95% BI 0,60-1,36; afname van nierfunctie: -2,68 ml/min/1,73 m² in de tolvaptan arm versus -3,57 ml/min/1,73 m² per jaar in de placeboarm; $p < 0,0001$).⁶ Het behandel effect van tolvaptan in de gehele patiëntengroep met CKD stadium 3b is beperkter. Echter, gekeken naar patiënten onder de 50 jaar, conform de Nederlandse richtlijn, laat tolvaptan een groter behandel effect zien (1,52 ml/min/1,73 m² per jaar; $p < 0,0001$). In deze subgroep was er, in tegenstelling tot de totale groep patiënten met CKD stadium 3b, sprake van snelle progressie (placebogroep: -6,34 ml/min/1,73 m² per jaar; definitie snelle progressie conform de richtlijn: ≥ -5 ml/min/1,73 m² per jaar).

Afhankelijk van de baseline eGFR (tussen de 30 en 45 ml/min/1,73 m²), kan de tijd tot eindstadium nierfalen met tolvaptan in patiënten onder de 50 jaar met CKD stadium 3b worden uitgesteld van gemiddeld 3,6 tot 4,7 jaar, een gemiddeld verschil van 1,1 jaar. Dit is onder de aanname dat de snelheid in eGFR afname constant blijft.

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

22 maart 2019

Onze referentie

2019013606

⁶ EPAR tolvaptan (Jinarc®). 2015 (pagina 75). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jinarc-epar-public-assessment-report_en.pdf

Tolvaptan werd over het algemeen goed verdragen. De meeste ongunstige effecten zijn te verklaren aan de hand van het werkingsmechanisme en waren gerelateerd aan aquarese of hepatotoxiciteit. Leverenzymverhogingen normaliseerden weer na (tijdelijk) stoppen met tolvaptan en geen van de patiënten in de REPRISE studie voldeed aan de criteria voor ernstige leverschade. Hiermee is het bijwerkingenprofiel, zoals waargenomen in REPRISE, vergelijkbaar met hetgeen al bekend was van tolvaptan en zijn er geen nieuwe zorgen omtrent de veiligheid naar voren gekomen. Wel dient opgemerkt te worden dat alleen patiënten die tolvaptan in de run-in fase goed verdroegen zijn meegenomen in de dubbelblinde studie. Dit zou in de praktijk kunnen leiden tot een overschatting van het behandel-effect, doordat ADPKD patiënten wellicht vaker de behandeling zullen staken als gevolg van ongunstige effecten. Ook waren de ongunstige effecten in de REPRISE studie niet specifiek voor CKD stadium 3b maar voor de studiepopulatie als geheel. Ten slotte maakt de follow-up duur van 1 jaar het niet mogelijk om de ongunstige effecten op de lange termijn vast te stellen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
22 maart 2019

Onze referentie
2019013606



Budget impact analyse van tolvaptan (Jinarc®) voor de uitbreiding van nadere voorwaarden met CKD stadium 3b

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 26 maart 2019
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2018062363
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasma, plv. secretaris PPasma@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Otsuka

Inhoud

	Colofon—1
1	Inleiding—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
3	Budget impact analyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden voor vergoeding van tolvaptan (Jinarc®) worden uitgebreid.

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) in CKD stadium 1 tot en met 3. Dit was onder de voorwaarde dat er een aanvullende studie zou worden verricht bij patiënten met een minder behouden nierfunctie bij aanvang van de behandeling. Deze studie (REPRISE) is inmiddels afgerond en hierin is volgens de fabrikant aangetoond dat tolvaptan ook effectief en veilig is bij patiënten met een verder gevorderde ziekte bij aanvang van de behandeling.¹ De geregistreerde indicatie van tolvaptan is op basis van deze studie door de EMA in juli 2018 uitgebreid met CKD stadium 4 en luidt nu als volgt:

"Jinarc 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 4 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont."

In 2016 is tolvaptan (Jinarc®) al beoordeeld door het Zorginstituut.² Toen is geadviseerd om het middel voor vergoeding in aanmerking te laten komen specifiek voor de behandeling van volwassen patiënten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot en met 3a bij het instellen van de behandeling. Hierbij moet de ziekte ook tekenen van snelle progressie vertonen. Voor de effectiviteit van tolvaptan bij patiënten met CKD stadium 3b was destijds te weinig bewijs. Omdat er inmiddels nieuwe studieresultaten gepubliceerd zijn (REPRISE) heeft de fabrikant een aanvraag ingediend voor uitbreiding van nadere voorwaarden met stadium 3b. De fabrikant is niet voornemens vergoeding aan te vragen voor subgroep CKD stadium 4 omdat deze patiënten volgens de recent aangepaste richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) niet in aanmerking komen voor starten met een behandeling met tolvaptan.³ Het Zorginstituut neemt echter ook de patiënten met CKD stadium 4 mee in deze budgetimpactanalyse, omdat niet uitgesloten kan worden dat ook deze groep in de nabije toekomst zal gaan starten met tolvaptan.

Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Voor de schatting van het aantal patiënten nemen we de BIA uit 2016 als uitgangspunt en we leggen deze naast de werkelijke data zoals aangeleverd door de fabrikant.² Hierbij moet opgemerkt worden dat de geregistreerde indicatie in 2016 alleen patiënten in CKD stadia 1-3 betrof. In 2018 is de indicatie aangepast naar patiënten met CKD stadia 1-4. Het aantal patiënten wordt berekend op basis van de huidige geregistreerde indicatie. Hierin staat dat tolvaptan geïndiceerd wordt voor:

- ADPKD
- In volwassenen
- Met chronische nierschade-stadia 1-4
- Met bewijs voor snelle progressie

Tabel 1 is de tabel met de schatting van het aantal patiënten in de BIA van 2016 voor de eerste 3 jaar.² Hierin is te zien dat er destijds werd aangenomen dat 55% van de patiënten in CKD stadium 3, subtype 3a was. Dat betekent dat 45% van de CKD-3 patiënten subtype 3b heeft, dus 122-152 patiënten ($45\% \cdot 270-338$). Daarvan is circa 98% volwassen, dus dat komt neer op **120-149 volwassen patiënten met subtype 3b**. Als we dit optellen bij de 320-400 patiënten zoals geschat in 2016, dan resulteert dat in totaal **440-549 patiënten** die met tolvaptan behandeld kunnen worden. Dit aantal nemen we mee in *het minimale scenario*. In de nieuwe geregistreerde indicatie van tolvaptan worden echter ook de patiënten met CKD type 4 meegenomen. Met deze patiënten is in de BIA van 2016 geen rekening gehouden en deze zijn dus ook niet terug te vinden in tabel 1. In de Franse studie waarop onderstaande verdeling in ziektestadia is gebaseerd bleek 10,4% van de patiënten in stadium 4 te zitten.⁴ Dus 10% van 3380-4225 patiënten zijn 338-423 patiënten. De percentages patiënten met snelle progressie waren destijds gebaseerd op UK data van de fabrikant.⁵ Uit die data bleek 69% van de patiënten in stadium 4, snelle progressie te vertonen. Dus 65% (afgerond naar beneden net als in de 2016 BIA) van 338-423 patiënten zijn 220-275 patiënten in CKD stadium 4 met snelle progressie. Hiervan is 98% volwassen, dus dat zijn **216-270 patiënten**. Als we dit optellen bij het eerder geschatte aantal patiënten van 440-549 (stadium 1-3) dan resulteert dat in een totaal aantal patiënten van **656- 819** die met tolvaptan behandeld kunnen worden. Dit aantal gebruiken we in een *maximaal scenario*.

De beroepsgroep gaf in 2016 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 werd aangevraagd hier geen beperking in maakt, werd in de budgetimpact analyse daar ook geen selectie in gemaakt. In de 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'.⁶

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.

Tabel 1: Berekening van het totaal aantal Nederlandse ADPKD patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tolvaptan (bron: BIA 2016)									
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%		

Indicatie-uitbreiding

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 in de erfelijke belaste patiënten (zonder klachten) die vroegtijdig behandeld kunnen worden.

Verder is er volgens 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.

Marktpenetratie

Het Zorginstituut vermoedde in 2016 dat de marktpenetratie binnen de patiëntengroep waarvoor het middel is geïndiceerd hoog zou zijn omdat tolvaptan het eerste geregistreerde middel was 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 werd de marktpenetratie in de BIA niet te hoog ingezet en werden 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.

Nu tolvaptan al geruime tijd in Nederland voor vergoeding in aanmerking komt en wordt voorgeschreven is het mogelijk om het daadwerkelijke gebruik van tolvaptan te vergelijken met de schatting in de budget impact analyse. De fabrikant geeft een overzicht van het aantal maandverpakkingen tolvaptan zoals deze zijn geleverd aan de Nederlandse groothandel in de periode januari 2017 tot en met augustus 2018. Dit is de meest recente maand waarvoor de fabrikant de beschikking heeft over de volledige data. Aangezien elke verpakking bestemd is voor één maand behandeling vormt het aantal geleverde verpakkingen per maand een goede indicatie van het aantal patiënten dat daadwerkelijk met tolvaptan behandeld wordt. Uit de gegevens blijkt, dat er na een initiële groei in aantal patiënten in 2017 en begin 2018 sinds het tweede kwartaal van 2018 sprake van een constante omzet van tussen de 111 en 152 maandverpakkingen. In de periode april 2018 tot en met augustus 2018 bedroeg het gemiddeld aantal maandverpakkingen per maand 130. De gemiddelde groei in het aantal maandverpakkingen/gebruikers per maand in de periode augustus 2017 tot en met augustus 2018 bedroeg 3,1. Wanneer deze trend wordt doorgezet komen we uit op een totaal aantal gebruikers van 160 in december 2019. Uitgaande van de schatting uit de budget impact analyse uit 2016 (dus zonder type 3b) van 320-400 patiënten die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan bedraagt de daadwerkelijke marktpenetratie van tolvaptan bij CKD stadium 1 tot en met CKD stadium 3a in Nederland hiermee tussen de 40% en 50%. Dat komt dus het meest overeen met het minimale scenario dat destijds gebruikt is. In tabel 2 staan de geschatte aantallen patiënten voor de groep patiënten in het minimaal scenario (CKD-type 1 t/m 3b: aanvraag vergoeding), de totale groep patiënten in het maximale scenario (CKD-type 1 t/m 4: geregistreerde indicatie) als ook het aantal patiënten met alleen type 3b. Hierbij uitgaande van een marktpenetratie van 45%.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met uitbreiding met CKD stadium 3b dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met tolvaptan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (CKD1+CKD2+CKD3a)	320-400	320-400	320-400
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (CKD3b)	120-149	120-149	120-149
Totaal aantal te behandelen volwassen patiënten (CKD1 t/m 3b)	440-549	440-549	440-549
Totaal aan te behandelen volwassen patiënten volgens geregistreerde indicatie (CKD1 t/m 4)	656-819	656-819	656-819
Toepassing marktpenetratie	45%	45%	45%
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor tolvaptan in aanmerking komt (type 1 t/m 3a)	144-180	144-180	144-180
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor tolvaptan in aanmerking komt (type 3b)	54-67	54-67	54-67
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor tolvaptan in aanmerking komt (minimaal scenario)	198-247	198-247	198-247
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor tolvaptan in aanmerking komt volgens de geregistreerde indicatie (maximaal scenario)	295-369	295-369	295-369

2.2 Substitutie

Omdat er geen geregistreerde middelen zijn bij ADPKD die effect hebben op progressie wordt ervan uitgegaan dat er geen substitutie plaats zal vinden. Voor patiënten met deze aandoening in CKD stadium 3b en 4 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.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van tolvaptan bedraagt €26,16 per tablet, ongeacht de sterkte. De dosering tolvaptan bestaat uit een ochtend- en avonddosis en de totale kosten per dag komen daarmee op €52,32 per patiënt. Een geheel jaar behandelen komt daarmee, uitgaande van 100% therapietrouw, op circa €19.100.

3 Budget impact analyse

Uitgaande van 120 tot 149 volwassen ADPKD patiënten met snelle progressie in CKD stadium 3b die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan en een marktpenetratie van 45% zullen er naar verwachting drie jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden 54 tot maximaal 67 patiënten met CKD type 3b extra met tolvaptan behandeld worden. De behandelkosten van tolvaptan bedragen €19.100 per patiënt per jaar. Hiermee komen de totale meerkosten van uitbreiding van de nadere voorwaarden (met CKD type 3b) uit tussen €1.031.400,- en maximaal €1.279.700,- per jaar. Als we naar alle patiënten kijken die voor vergoeding van tolvaptan in aanmerking komen (type 1 t/m 3b) dan ligt de budgetimpact tussen de €3.781.800,- en €4.717.700,-. Kijken we naar alle patiënten die volgens de geregistreerde indicatie voor tolvaptan in aanmerking komen (type 1 t/m 4) dan ligt de budgetimpact tussen de €5.634.500 en €7.047.900.

4 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 het percentage marktpenetratie leiden tot uitgaven tussen de €3,8 en €4,7 miljoen in het derde jaar na aanpassing van de nadere voorwaarden. De budgetimpact van alleen de groep patiënten met CKD type 3b ligt tussen de €1 en €1,3 miljoen in het derde jaar na aanpassing van de nadere voorwaarden. Indien behandeld gaat worden volgens de geregistreerde indicatie dan zal de totale budgetimpact zich bevinden tussen de €5,6 en €7,1 miljoen (patiënten in ziektestadia 1 t/m 4). Als behandeld gaat worden volgens de aanbevelingen in de gepubliceerde richtlijn zou de budgetimpact veel lager kunnen uitvallen.

5 Referenties

- ¹ Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czerwiec FS, Sergeyeva O; REPRIZE Trial Investigators. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1930-1942.
- ² Zorginstituut Nederland. GVS-advies tolvaptan (Jinarc®) bij cyste-ontwikkeling en nierinsufficiëntie bij ADPKD (herbeoordeling); 05-12-2016.
- ³ Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Tolvaptan bij ADPKD, update 2018; Praktische richtlijn over behandeling van patiënten met ADPKD met tolvaptan, selectie van patiënten voor behandeling en monitoring van de behandeling. Juni 2018.
- ⁴ 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.
- ⁵ Otsuka: An evaluation of medical resource utilization in subjects with ADPKD in Europe Final Report April 18, 2014.
- ⁶ 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-EDTAWorking Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 337–348.