

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

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

Indhold

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

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

Forkortelser

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

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

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

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

Diagnosticering af hastig progression

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

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

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

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

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

Incidens og prævalens

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

2.2 Tolvaptan

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

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.5.

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.5.

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.5.

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

Population

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

Intervention

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

Komparator
Placebo.

Effektmål
Se afsnit 3.5.

3.5 Valg af effektmål

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

Tabel 1: Oversigt over effektmål

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

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

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

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

Kritiske effektmål

Mortalitet

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

Terminalt nyresvigt (ESRD)

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

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

Vigtige effektmål

GFR

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

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

Bivirkninger (adverse reactions)

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

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions)

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

Kendte bivirkninger

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

Livskvalitet (EQ-5D)

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

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

Mindre vigtige effektmål

Total nyrevolumen (TKV)

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

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

Nyresmerter

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

Diagnosticering

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

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

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

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

Dosis

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

Seponering

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

7 Referencer

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

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

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

Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

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

Medicinrådets sekretariat

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