

Rekomendacja nr 1/2021

z dnia 4 stycznia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jinarc (tolvaptanum) w ramach programu lekowego, we wskazaniu: „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139,
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122,
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115,

w ramach programu lekowego, we wskazaniu: „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się w głównie na wynikach badań RCT (TEMPO 3:4, REPRISSE) porównujących stosowanie TOL vs BSC w populacji dorosłych pacjentów z autosomalną dominującą torbielowatością nerek (ADPKD) oraz badania jednoramiennego (TEMPO 4:4) stanowiącego przedłużenie badania TEMPO 3:4 i oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TOL w perspektywie długoterminowej. Niemniej należy wziąć pod uwagę, że wyniki badań nie odnoszą się do punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych.

Zgodnie z wynikami badania TEMPO 3:4 zastosowanie TOL pozwoliło na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu całkowitej objętości nerek (TKV, stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy) w populacji ogólnej badania o 2,7%, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść TOL vs BSC (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej vs grupa kontrolna wynosiła 49,2%). W badaniu TEMPO 4:4 w populacji ogólnej chorych kontynuujących stosowanie tolvaptanu, odnotowano wzrost TKV o ok. 30% względem wartości początkowej uzyskanej w badaniu TEMPO 3:4, tj. po ok. 60 miesiącach leczenia.

W przypadku kluczowego drugorzędowego punktu – oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) zgodnie z wynikami badania TEMPO 4:4 w grupie u chorych kontynuujących stosowanie TOL całkowita zmiana eGFR wyniosła $-16,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Natomiast w pierwotnej analizie skuteczności w badaniu REPISE (w której włączono wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie, a także tych, którzy zakończyli uczestnictwo w badaniu wcześniej) różnica w odniesieniu do rocznej średniej zmiany eGFR po 12 miesiącach terapii pomiędzy grupą otrzymującą TOL+BSC (zmiana eGFR o $-2,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a grupą stosującą PLC+BSC (zmiana eGFR o $-3,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wynosiła $1,27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa w badaniu TEMPO 4:4 u chorych najczęściej występowało pragnienie, wielomocz oraz nadciśnienie. Zgodnie z wynikami REPRISE w grupie badanej znamienne statystycznie częściej raportowano ciężkie zdarzenia związane z zaburzeniami wątroby.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, że stosowanie tolvaptanu w miejsce komparatora (BSC) [redacted], ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. Natomiast analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [redacted]

Pod uwagę wzięto również rekomendacje refundacyjne z innych krajów, które wskazują na problem zdrowotny. Istotne jest jednak również zwrócenie uwagi (w ślad za rekomendacją CADTH) na fakt, iż zastosowanie tolvaptanu u chorych z ADPKD jest związane z ważnymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa terapii, np. uszkodzeniem nerek, hiponatremią, wzrostem stężenia kwasu moczowego i wystąpieniem dny moczanowej, wielomoczem, zaburzeniami pragnienia i przypadkami raka skóry. Ponadto, w rekomendacji tej wskazano, że nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, że leczenie tolvaptanem powoduje poprawę w zakresie punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych. Biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej, objęcie refundacją ocenianej technologii uznano za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],

w ramach programu lekowego, we wskazaniu: „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek przypisana jest do kodu Q61.2 Wielotorbielowatość nerek, dziedziczona autosomalnie dominująco (typu dorosłego).

Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (PKD) to uwarunkowane genetycznie występowanie licznych torbieli w korze i rdzeniu nerki. Wyróżnia się 2 postaci PKD tj. autosomalną dominującą i autosomalną recesywną. Autosomalna dominująca torbielowatość nerek (ADPKD) jest ogólnoustrojową chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Charakteryzuje się rozwojem i wzrostem torbieli w nerkach i innych narządach oraz występowaniem dodatkowych objawów ogólnoustrojowych, a także Ujawnia się u osób dorosłych i jest najpowszechniejszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek.

Najwcześnieszą manifestacją kliniczną choroby jest nadciśnienie tętnicze, które może ujawnić się w wieku rozwojowym, a cechą charakterystyczną jest obecność torbielowatości nerek, które ujawniają się w różnym wieku, najpóźniej do 40 roku życia. Za rozwój choroby odpowiedzialna jest mutacja w jednym z genów dla białek polycystyny 1 lub polycystyny 2 (PKD1 lub PKD2). Wśród osób ze zidentyfikowaną mutacją w ok. 85% przypadków za chorobę odpowiedzialna jest mutacja w genie PKD1 i za ok. 15% w genie PKD2. 5-10% pacjentów ma negatywny wywiad rodzinny, gdyż za rozwój choroby odpowiada mutacja powstała *de novo*.

Częstość choroby oceniana jest na 1:400 do 1:1000 żywych urodzeń. Wykrywana jest najczęściej między 10. a 30. r.ż. i odpowiada za 5-15% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

Częstość występowania autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek szacuje się w krajach Unii Europejskiej na 4 przypadki na 10 tys. osób co oznacza, iż choroba ta spełnia kryteria choroby rzadkiej (zgodnie z definicją choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000 przypadków).

ADPKD wiąże się ze zwiększonym, w porównaniu z populacją ogólną, wskaźnikiem zgonu standaryzowanym pod kątem wieku. Wskaźnik ten jest o 60% wyższy niż w populacji ogólnej. Najczęstszymi przyczynami zgonów u chorych z ADPKD są choroby sercowo-naczyniowe i zakażenia.

Alternatywna technologia medyczna

Wszystkie odnalezione wytyczne oraz opinie eksperta wskazują, że aktualnie stosowane jest leczenie objawowe ADPKD.

W opinii eksperta klinicznego aktualnie stosowane w ocenianej populacji jest leczenie objawowe.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88), brak jest leków finansowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto, aktualnie w Polsce autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek leczy się objawowo, np. lekami hipotensyjnymi, przeciwbólowymi, antybiotykami czy lekami wpływającymi na gospodarkę lipidową.

Do leków stosowanych w ramach leczenia objawowego we wnioskowanym wskazaniu obecnie refundowanych w Polsce należą:

- Leki hipotensyjne: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, blokery kanału wapniowego (selektywni antagoniści wapnia działający bezpośrednio na mięsień sercowy; pochodne fenyloloalkiloaminy);
- Leki przeciwbólowe: leki przeciwbólowe; naturalne alkaloidy opium;
- Antybiotyki: flurochinolony oraz cyklosporyny;
- Leki wpływające na gospodarkę lipidową: inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Jinarc przyjmuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Na BSC składają się leki stosowane w leczeniu objawowym ADPKD i są to między innymi leki hipotensyjne, leki przeciwbólowe, antybiotyki oraz leki wpływające na gospodarkę lipidową.

Biorąc powyższe pod uwagę, wybór komparatora przez wnioskodawcę uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tolwaptan jest antagonistą wazopresyny, który swoiście blokuje wiązanie wazopresyny argininowej (AVP) z receptorami V2 w dystalnym odcinku nefronu. Powinowactwo tolwaptanu do receptorów V2 u człowieka jest 1,8-krotnie większe niż naturalnej AVP.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawiania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2) w ramach programu lekowego (PL) i z uwagi na kryteria kwalifikacji do PL jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił badania:

- TEMPO 3:4 – randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, fazy III. Przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu (TOL) względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w populacji dorosłych chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. Okres obserwacji: od stycznia 2007 do stycznia 2009 (36 miesięcy). Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: Grupa A (TOL): 961, Grupa B (BSC): 484 Badanie oceniono wg skali Jadad: 5/5 pkt.
- TEMPO 4:4 – eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III, stanowiące przedłużenie badania TEMPO 3:4. Okres obserwacji: 24 mies. (po uwzględnieniu okresu obserwacji badania TEMPO 3:4 łączny okres obserwacji wynosił 60 mies.). Typ hipotezy: superiority / non-inferiority. Liczba pacjentów: Grupa A (TOL): 557. Badanie oceniono wg skali NICE: 7/8 pkt.
- REPRIS – eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, fazy IIIb (w raporcie uwzględniono z badania REPRIS jedynie dane dla podwójnie zaślepienego okresu leczenia). Zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOL względem BSC w populacji dorosłych chorych na ADPKD. Okres obserwacji: 15 mies. (8 tyg. prerandomizacji, 12 mies. fazy podwójnie zaślepieney i dodatkowy

2-tyg. okres obserwacji po zakończeniu leczenia). Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: Grupa A (TOL): 683 Grupa B (BSC): 687. Badanie oceniono wg skali Jadad: 5/5 pkt.

- Bern ADPKD – obserwacyjny, prospektywny rejestr (badanie kohortowe, jednośrodkowe), w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOL+BSC względem braku TOL+ BSC. Przydział chorych do grupy: w okresie od października 2015 r. do lipca 2019 r. do rejestru Bern ADPKD włączono 125 chorych z ADPKD leczonych w Klinice Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie. Chorych przydzielono do grup w zależności od zastosowania terapii TOL. Okres obserwacji: 12 mies. (data odcięcia danych marzec 2019 roku). Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: Grupa A: 30 (TOL+BSC), Grupa B (brak TOL + BSC): 68. Badanie oceniono wg skali NOS wersja dla badań kohortowych: Dobór próby: **, Porównywalność: **, Punkt końcowy: ***.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich,
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego.

Skuteczność

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników badania TEMPO 3:4

Analizę skuteczności TOL względem BSC u dorosłych chorych na ADPKD przeprowadzono na podstawie wyników badania RCT TEMPO 3:4 (Torres 2012). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania TEMPO 3:4 z publikacji EMA 2015.

W badaniu TEMPO 3:4 uczestniczyła szersza populacja chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Dlatego też dodatkowo w raporcie uwzględniono dane z badania TEMPO 3:4 dotyczące chorych z populacji docelowej (tzn. chorych w stadium 2. lub 3. PChN w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji Torres 2016, w której przedstawiono wyniki analizy post-hoc w zależności od stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono także wyniki z badania TEMPO 3:4 dla chorych z populacji docelowej (tzn. chorych z PChN w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji Grantham 2017, w której przedstawiono analizę post-hoc dotyczącą wpływu tolwaptanu na wydalanie białka chemotaktycznego monocytów (μ MCP-1) z moczem.

Okres obserwacji chorych w badaniu TEMPO 3:4 wynosił 36 miesięcy.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- TKV

Roczny wskaźnik zwiększenia TKV

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu TEMPO 3:4 była ocena rocznego wskaźnika zmiany całkowitej objętości nerek (TKV).

Uzyskane wyniki dotyczące wielkości zmiany TKV u chorych zrandomizowanych do leczenia TOL, w porównaniu do zmiany uzyskanej u chorych w grupie kontrolnej, były znamienne statystycznie. W ogólnej populacji chorych wskaźnik zwiększenia TKV w ciągu 36 miesięcy obserwacji był mniejszy u chorych leczonych TOL niż u chorych otrzymujących PLC+BSC i wynosił odpowiednio 2,80% na rok vs 5,51% na rok. Zastosowanie TOL pozwoliło na uzyskanie o 2,7% niższego przyrostu rocznego wskaźnika wzrostu TKV (stosunek średnich geometrycznych dla wskaźnika wzrostu wynosił wg autorów badania 0,974; $p < 0,0001$).

Względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 49,2%.

Uzyskane wyniki w populacji ogólnej potwierdzono także w przypadku analizy w podgrupach chorych wyszczególnionych zgodnie z protokołem badania, w tym także w podgrupie chorych w 2. i w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4. Zgodnie z wynikami analizy post-hoc w zależności od stadium PChN zastosowanie TOL pozwoliło na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu TKV o 3,12% u chorych w 2. stadium PChN (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 60,4%) oraz o 2,61% u chorych w 3. stadium PChN (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 39,8%).

Zmiana TKV względem wartości początkowej

Wyniki analizy wykonanej metodą MMRM dotyczącej średniej zmiany TKV względem wartości początkowej potwierdziły wyniki analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Wg danych przedstawionych przez autorów badania u chorych stosujących TOL całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio o ok. 9,6%. Dla porównania w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła około 18,8%. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4. U chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4 całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio o ok. 7%. Dla porównania w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła ok. 18%. U chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4 całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio o ok. 11%, a w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła ok. 22%. W obu przypadkach różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

- Progresja kliniczna

W ramach złożonego drugorzędowego punktu końcowego w badaniu TEMPO 3:4 oceniano czas do wystąpienia progresji klinicznej w ocenie badacza, którą to definiowano jako wystąpienie następujących zdarzeń związanych z ADPKD:

- ✓ pogorszenie czynności nerek (zdefiniowane jako utrzymujące się tj. powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie 25% zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia (od zakończenia dostosowywania dawki do ostatniej wizyty w trakcie stosowania produktu leczniczego));
- ✓ istotny klinicznie ból nerek (zdefiniowany jako konieczność wydania zwolnienia lekarskiego, zastosowania leków przeciwbólowych ostatniego rzutu, narkotycznych leków przeciwbólowych oraz interwencji radiologicznej lub chirurgicznej mającej na celu leczenie bólu nocycyptywnego);
- ✓ nasilenie nadciśnienia (zmiany wartości ciśnienia tętniczego lub intensyfikacja terapii obniżającej ciśnienie krwi);
- ✓ nasilenie białkomoczu (zgodnie z kategoriami odpowiednimi dla płci)

Pogorszenie czynności nerek

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy trwania leczenia pogorszenie czynności nerek w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 2 i 5). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem funkcji nerek było istotnie statystycznie mniejsze o ok. 61% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (HR=0,39; p<0,001).

W przypadku analizy w podgrupach chorych w 2. i w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż pogorszenie czynności nerek występowało rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów badania ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w tych podgrupach chorych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej.

Istotny klinicznie ból nerek

W badaniu TEMPO 3:4 oceniano istotny klinicznie ból nerek wymagający wydania zwolnienia lekarskiego, leczenia farmakologicznego lub inwazyjnej interwencji.

W czasie 36 miesięcy trwania leczenia istotny klinicznie ból nerek w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 5 i 7). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z istotnym klinicznie bólem nerek było istotnie statystycznie mniejsze o około 36% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (HR=0,64; p=0,007).

W przypadku analizy w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż istotny klinicznie ból nerek występował rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 4 i 9). Wg danych przedstawionych przez autorów badania ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z istotnym klinicznie bólem nerek w tej podgrupie chorych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (p=0,007). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4.

Nadciśnienie

W badaniu TEMPO 3:4 analizowano wystąpienie zdarzeń związanych z nasileniem nadciśnienia, które definiowano jako zmiany w wartościach ciśnienia krwi zgodnie z definicją z protokołu badania lub pogorszenie nadciśnienia wymagające zwiększenia dawki leków obniżających ciśnienie krwi.

W czasie 36 miesięcy trwania leczenia nasilenie nadciśnienia w populacji ogólnej odnotowano nieznacznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 31 i 32). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z nasileniem nadciśnienia było mniejsze o 6% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,94 [95%CI: 0,81; 1,09]; p=0,42).

Białkomocz

W badaniu TEMPO 3:4 analizowano występowanie zdarzeń związanych z nasileniem białkomoczu. W czasie 36 miesięcy trwania leczenia nasilenie białkomoczu w populacji ogólnej odnotowano z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła 8). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z nasileniem białkomoczu było więc zbliżone w grupie stosującej TOL i w grupie kontrolnej (HR=1,04 [95%CI: 0,84; 1,28] p=0,74).

- Ocena funkcji nerek

Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy

Wyniki przedstawione w badaniu TEMPO 3:4 wskazują, że zastosowanie TOL było związane z wolniejszym obniżeniem funkcji nerek niż w przypadku grupy kontrolnej. Szacowana zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy wynosiła w populacji ogólnej w grupie badanej $-2,61 \text{ (mg/ml)}^{-1} / \text{rok}$, a w grupie kontrolnej $-3,81 \text{ (mg/ml)}^{-1} / \text{rok}$. Odnotowano zatem zwiększenie wyniku o $1,20 \text{ (mg/ml)}^{-1} / \text{rok}$. Względny efekt leczenia wynosił zaś 31,6%. Różnica

między grupami była według danych przedstawionych przez autorów badania istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

Jak wskazują autorzy badania, ten efekt leczenia został potwierdzony poprzez porównanie danych z okresu przed rozpoczęciem leczenia i danych z wizyt po zakończeniu leczenia. Wykazano istotny wzrost wyniku o $4,93 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ w czasie 3 lat dla grupy badanej względem grupy PLC+BSC ($p < 0,001$). Jak wskazują autorzy badania, analiza wykonana metodą MMRM również wykazała istotną różnicę na korzyść TOL+BSC począwszy od 1. roku terapii (różnica między grupami wynosiła $2,02 \text{ (mg/ml)}^{-1}$; $p < 0,001$) do 3. roku (różnica między grupami wynosiła $3,68 \text{ (mg/ml)}^{-1}$; $p < 0,001$).

Stężenie kreatyniny

W badaniu TEMPO 3:4 po 36 miesiącach terapii odnotowano zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w grupie stosującej TOL z wartości $1,05 \text{ mg/dl}$ do wartości wynoszącej $1,21 \text{ mg/dl}$. W grupie stosującej PLC+BSC średnie stężenie kreatyniny zwiększyło się z $1,04 \text{ mg/dl}$ do $1,27 \text{ mg/dl}$. Różnica między grupami w odniesieniu do średniego stężenia kreatyniny po 36 miesiącach leczenia była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

Stadium PChN

W podgrupie chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania występowało 2. stadium PChN, po 36 miesiącach terapii u istotnie statystycznie większego odsetka chorych odnotowano występowanie 1. i 2. stadium PChN niż w grupie kontrolnej. Trzecie stadium PChN po 36 miesiącach terapii odnotowano w rozpatrywanej podgrupie chorych u około 33% chorych stosujących TOL oraz u około 45% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej), wartość parametru NNT wyniosła 9.

W przypadku podgrupy chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania występowało 3. stadium PChN, po 36 miesiącach terapii, stadium 3. PChN występowało istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Czwarte. i 5. stadium PChN odnotowano w rozpatrywanej podgrupie chorych natomiast częściej w grupie kontrolnej niż badanej. W przypadku częstości występowania 4. stadium PChN różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej), wartość parametru NNT wyniosła 9.

- Ocena ciśnienia tętniczego

Zmiana ciśnienia tętniczego

W badaniu TEMPO 3:4 badano zmianę średniego spoczynkowego ciśnienia tętniczego względem wartości początkowej u osób bez nadciśnienia w chwili rozpoczęcia leczenia. Średni wzrost ciśnienia tętniczego wyniósł około 2,6% w obu grupach. Według danych przedstawionych przez autorów badania w odniesieniu do rozpatrywanego punktu końcowego nie odnotowano w badaniu istotnej statystycznie różnicy między grupami ($p=0,55$).

Zdarzenia związane z nasileniem nadciśnienia tętniczego

W badaniu TEMPO 3:4 według danych przedstawionych przez autorów w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych ryzyko wystąpienia zdarzeń z nasileniem nadciśnienia tętniczego u osób bez nadciśnienia tętniczego nie było istotnie statystycznie większe w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej ($HR=0,99$; $p=0,97$).

- Ocena bólu nerek

W badaniu TEMPO 3:4 w ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano zmianę nasilenia bólu nerek względem wartości początkowej. W ramach oceny proszono chorych o wskazanie zmiany stopnia nasilenia bólu nerek względem ostatniej wizyty. Ból oceniano w skali od 0 do 10 pkt. Wszystkie wyniki zostały przedstawione jako średnie pole

powierzchni pod krzywą dla różnicy między wartością początkową a ostatnią wizytą (lub ostatnią wizytą przed rozpoczęciem leczenia medycznego lub chirurgicznego).

Nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego. Jak wskazali autorzy badania należy jednak zauważyć, iż mimo iż 50,9% ogólnej populacji chorych zgłosiło ból nerek w wywiadzie, tylko niewielki odsetek chorych zgłosił ból w na początku badania (średni wynik w populacji wynosił <1). Według autorów badania stosowana metoda oceny bólu nerek w dłuższym okresie czasu (4 miesiące przerwy między wizytami) nie była wystarczająca do oceny bólu nerek u chorych z ADPKD, prawdopodobnie z powodu bardziej epizodycznego charakteru zdarzeń bólowych u większości chorych z ADPKD.

Ocena długoterminowej skuteczności TOL na podstawie badania TEMPO 4:4

Analizę długoterminowej skuteczności TOL u dorosłych chorych na ADPKD przeprowadzono na podstawie badania TEMPO 4:4 (Torres 2018) – otwartego przedłużenia badania TEMPO 3:4, w którym udział wzięli chorzy, którzy ukończyli badanie TEMPO 3:4.

Okres obserwacji w badaniu TEMPO 4:4 wynosił 24 miesiące. Część chorych biorących udział w badaniu TEMPO 4:4 uprzednio stosowała TOL przez okres 36 mies. w ramach badania TEMPO 3:4, czyli łączny czas ekspozycji na TOL u tych chorych wynosił 60 mies. W analizie nie uwzględniono danych dla grupy chorych, która w badaniu TEMPO 3:4 stosowała placebo.

W publikacji Torres 2018 przedstawiono także wyniki odnoszące się do podgrup chorych, wyodrębnionych ze względu na stadium PChN, genotyp PKD, klasyfikację w badaniach obrazowych oraz płeć. W niniejszej sekcji przedstawiono wyniki z wymienionych podgrup, jedynie dla chorych, którzy stosowali uprzednio TOL w badaniu TEMPO 3:4 (grupa TOL → TOL).

Ocenę długoterminowej skuteczności TOL przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- TKV

Zmiana TKV

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu TEMPO 4:4 stanowiła zmiana wartości TKV w 24 mies. obserwacji w badaniu TEMPO 4:4 względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 3:4. W grupie chorych, która kontynuowała stosowanie TOL wzrost TKV wyniósł 29,9%. Większy wzrost parametru TKV zaobserwowano w grupie mężczyzn (38,6%) w porównaniu do grupy kobiet (19,9%). U chorych w 1. stadium PChN odnotowano 29,5% wzrost TKV, natomiast u chorych w 2./3. stadium PChN zmiana ta wyniosła 26,9%. Różnica wzrostu TKV między grupami różniącymi się genotypem PKD (wielotorbielowate zwyrodnienie nerek) była nieznaczna i wyniosła odpowiednio 28,6% (PKD1-NT/PKD2) oraz 28,1%. U chorych z cięższą postacią PChN wg klasyfikacji Mayo (1C-1E) odnotowano 28,2% wzrost TKV, natomiast w drugiej grupie (1B lub 2A-2B) wartość ta wyniosła 21,8%.

- Oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR)

Zmiana eGFR

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu TEMPO 4:4 stanowiła zmiana wartości eGFR po 24 miesiącach terapii w badaniu TEMPO 4:4 względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 3:4. W grupie u chorych kontynuujących stosowanie TOL całkowita zmiana eGFR wyniosła -16,7 ml/min/1,73m².

W grupie mężczyzn i kobiet stwierdzono podobną zmianę eGFR wynoszącą odpowiednio -16,4 i -16,7 ml/min/1,73m². U chorych w 1. stadium PChN zmiana eGFR była wyższa (-20,4 ml/min/1,73m²) względem grupy chorych w 2./3. stadium PChN (-17,7 ml/min/1,73m²).

Zmiana eGFR w grupach różniących się genotypem PKD wyniosła odpowiednio -16,9 (PKD1-NT/PKD2) oraz -17,4 (PKD1-T). U chorych z cięższą postacią PChN wg klasyfikacji Mayo (1C-1E) odnotowano zmianę eGFR równą -17,8 ml/min/1,73m², natomiast w drugiej grupie (klasyfikacja w skali Mayo 1B lub 2A-2B) zmiana ta wynosiła -11,9 ml/min/1,73m².

Spadek eGFR

Kolejny drugorzędowy punkt końcowy stanowił spadek eGFR w 24 mies. badania TEMPO 4:4 względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 4:4. W czasie 24 miesięcy obserwacji badania TEMPO 4:4 u chorych z grupy kontynuującej stosowanie TOL odnotowano spadek eGFR wynoszący 3,26 ml/min/1,73m² na rok.

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania REPRISSE

Ocenę skuteczności tolwaptanu względem BSC u chorych na ADPKD, u których występowała zaawansowana postać PChN (od stadium 2. do późnego stadium 4.) przedstawiono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania REPRISSE (Torres 2017). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania REPRISSE z publikacji EMA 2018. Uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. z etapu podwójnie zaślepionego, który trwał 12 miesięcy lub dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu badania trwającego dodatkowe 2 tygodnie. Ocenę skuteczności tolwaptanu przeprowadzono na podstawie wartości:

- eGFR

Zmiana eGFR

Zmiana eGFR pomiędzy wartością początkową a wartością ocenianą po zakończeniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania REPRISSE. W pierwotnej analizie skuteczności (w której włączono wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie, a także tych, którzy zakończyli uczestnictwo w badaniu wcześniej) różnica w odniesieniu do rocznej średniej zmiany eGFR po 12 miesiącach terapii pomiędzy grupą otrzymującą TOL+BSC (zmiana eGFR o -2,34 ml/min/1,73 m²) a grupą stosującą PLC+BSC (zmiana eGFR o -3,61 ml/min/1,73 m²) wynosiła 1,27 ml/min/1,73 m². Wg danych przedstawionych przez autorów badania zmniejszenie eGFR było istotnie statystycznie mniejsze u chorych otrzymujących TOL niż w grupie kontrolnej, co świadczy o skuteczności interwencji badanej. Różnica ta odpowiadała 35% zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku.

Spadek zmiany eGFR

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu REPRISSE była ocena zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR we wszystkich zmierzonych punktach czasowych podczas badania.

Wyniki dla porównania TOL+BSC względem leczenia PLC+BSC dotyczące zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR są analogiczne do wyników uzyskanych dla pierwszorzędowego punktu końcowego. W analizie pierwotnej wykazano większą skuteczność TOL (roczny średni spadek eGFR o 3,16 ml/min/1,73 m²) względem grupy kontrolnej (roczny średni spadek eGFR o 4,17 ml/min/1,73 m²). Różnica pomiędzy grupami wynosiła 1,01 ml/min/1,73 m² i według danych przedstawionych przez autorów badania była ona istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej). Znamienne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej w zmniejszaniu tempa spadku eGFR odnotowano także u obu płci, dla obu rozpatrywanych w badaniu zakresów wartości początkowych eGFR, dla chorych w 3. i 4. stadium PChN, dla obu regionów geograficznych, chorych ≤55 r.ż. oraz dla chorych rasy białej. Znamienne statystycznie korzyści nie zaobserwowano w mniej licznych grupach – u chorych powyżej 55 r.ż., u chorych rasy innej niż biała oraz u chorych ze stadium 2. PChN.

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników z rejestru Bern ADPKD

Analizę skuteczności praktycznej TOL względem BSC u dorosłych chorych na ADPKD, przeprowadzono na podstawie wyników obserwacyjnego, prospektywnego rejestru Bern ADPKD.

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji Anderegg 2020, w której analizowano wyniki dotyczące wpływu porównywanych terapii na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych oraz dane przedstawione w publikacji Bargagli 2020, w której oceniano wpływ TOL na profil ryzyka litogenego w moczu u chorych z ADPKD.

W rejestrze Bern ADPKD uczestniczyła szersza populacja chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu w populacji ogółem PChN w stadium 2. lub 3. występowała u 61,2% chorych a w grupie stosującej TOL u 60,0% chorych (według danych przedstawionych w publikacji Anderegg 2020).

Okres obserwacji chorych wynosił 12 miesięcy.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- Jakość życia

W rejestrze Bern ADPKD jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza SF-36 (wynik jako T-score) oraz kwestionariusza KDQOL-SF.

W większości ocenianych domen średnia wartość wyniku w grupie TOL po 12 miesiącach obserwacji była wyższa (co oznacza lepszą jakość życia) niż w grupie niestosującej TOL. Wyjątek stanowi wynik dla MCS, wpływu choroby nerek, obciążenia chorobą nerek, jakości interakcji społecznych i snu. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej) tylko w przypadku domeny funkcjonowania fizycznego. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyższe wyniki dot. domen specyficznych dla nerek były związane z wyższymi wynikami na początku badania.

Jak wskazują autorzy publikacji po 12 miesiącach obserwacji u chorych stosujących TOL wykazano poprawę w ocenie bólu ciała a wynik dla funkcjonowania fizycznego był wyższy niż w populacji ogólnej w Szwajcarii. W przypadku grupy, która nie stosowała TOL odnotowano niższy wynik ogólnego stanu zdrowia niż w populacji ogólnej i wyższy wynik w przypadku bólu ciała.

Wg danych przedstawionych w publikacji wyniki analizy ANCOVA dla kwestionariusza SF-36 i KDQOL-SF, po dostosowaniu względem odpowiednich czynników (tj. wartości początkowych, płci i wieku), wykazały brak wpływu TOL na jakość życia związaną ze stanem zdrowia po 12 miesiącach obserwacji. Wyjątek stanowiło zadowolenie chorego z leczenia, które było wyższe w grupie stosującej TOL.

- Parametry moczu

Według danych przedstawionych w publikacji Bargagli 2020 po 12 miesiącach obserwacji mediana zmiany wartości parametrów moczu względem wartości początkowych dla większości ocenianych wartości była większa w grupie stosującej TOL niż w grupie bez TOL. Na podstawie dostępnych danych wnioskowanie na temat istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było jednak możliwe.

Autorzy publikacji przeprowadzili dodatkowo analizy powiązań między leczeniem tolwaptanem a parametrami moczu istotnymi dla tworzenia się kamieni nerkowych przy użyciu liniowej regresji efektów mieszanych. Analiza wielowymiarowa została dostosowana do wieku, płci, wskaźnika masy ciała, eGFR, endogennej produkcji kwasu netto oszacowanej na podstawie NAE i TKV dostosowanej do wzrostu. Zarówno w analizie nieskorygowanej, jak i wielowymiarowej, wykazano, że leczenie tolwaptanem było istotnie związane z niższym względnym współczynnikiem przesylenia szczawianem wapnia, bruszytem i kwasem moczowym, większą objętością moczu, kopeptyna w osoczu, NGIA (wchłanianie alkaliów

z przewodu pokarmowego netto) i niższym NAE. Ponadto w nieskorygowanej analizie wykazano, że tolwaptan był związany z wyższym pH moczu i wydalaniem szczawianów z moczem i mniejszym wydalaniem amoniaku w moczu, ale te związki nie były już istotne po dostosowaniu zmiennych. Po dostosowaniu zmiennych wykazano zwiększone wydalanie cytrynianu i wapnia w moczu istotnie związane z leczeniem tolwaptanem.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania TEMPO 3:4

Analizę bezpieczeństwa TOL względem BSC u dorosłych chorych na ADPKD, przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania TEMPO 3:4 (Torres 2012). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania TEMPO 3:4 z publikacji EMA 2015.

W badaniu TEMPO 3:4 uczestniczyła szersza populacja chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Dlatego też dodatkowo w raporcie uwzględniono dane z badania TEMPO 3:4 dotyczące chorych z populacji docelowej (tzn. chorych w stadium 2. lub 3. PChN w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji Torres 2016, w której przedstawiono wyniki analizy post-hoc do badania TEMPO 3:4, w zależności od stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4.

Okres obserwacji chorych w badaniu TEMPO 3:4 wynosił 36 miesięcy.:

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- Zgon

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu TEMPO 3:4, w czasie 36 miesięcy obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane (CZN) ogółem wystąpiły nieznacznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (tj. odpowiednio u 18,4% i 19,7% chorych). Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

W badaniu TEMPO 3:4 w grupie stosującej TOL odnotowano mniejszą częstość występowania CZN związanych z pogorszeniem ADPKD lub powikłaniami ADPKD, tj. zakażenie dróg moczowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ból nerek, nadciśnienie i krwotok do torbieli nerek. W ramach poszczególnych rozpatrywanych kategorii CZN, w przypadku większości zgłoszonych zdarzeń nie odnotowano jednak znamiennych statystycznie różnic między grupami. Istotną statystycznie różnicę (na korzyść grupy kontrolnej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi (zdarzenia te odnotowano u 1,0% chorych w grupie TOL oraz u 0,2% chorych w grupie kontrolnej).

- Zdarzenia niepożądane (wybrane, dla których wystąpiły istotne statystycznie różnice pomiędzy TOL vs BSC)

- ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (tj. odpowiednio u 97,9% chorych w grupie TOL oraz u 97,1% chorych w grupie kontrolnej). ZN o ciężkim stopniu nasilenia w badaniu TEMPO 3:4 także odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (różnica między grupami nie była znamienna statystycznie).

Zarówno w ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniu TEMPO 3:4, jak i w przypadku analiz w podgrupach chorych w 2. i w 3. stadium PChN, wykazano, iż ZN prowadzące do przerwania udziału w badaniu częściej odnotowano w grupie

badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

✓ Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania ZN rozpatrywanych w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotnie statystycznie różnice między grupami (na korzyść grupy badanej) odnotowano w przypadku częstości występowania zakażeń dróg moczowych w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4, a także w przypadku częstości występowania zakażenia torbieli nerki w populacji ogólnej. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

✓ Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji hiperglikemia wystąpiła istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio u 0,6% i 2,1% chorych). Częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały natomiast nadmierne pragnienie, zmniejszone łaknienie, hiperurykemia, hiperglikemia/nowy przypadek cukrzycy i hipernatremia, a różnica między grupami dla wymienionych zdarzeń była znamienna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Istotnych różnic między grupami nie odnotowano w badaniu w odniesieniu do częstości występowania hipercholesterolemii, odwodnienia i dny moczanowej.

✓ Zaburzenia rytmu serca

Zdarzenia rytmu serca odnotowano w badaniu TEMPO 3:4 u większego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Zawał mięśnia sercowego i ból w klatce piersiowej wystąpił zaś u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (różnica między grupami nie była znamienna statystycznie).

✓ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia żołądka i jelit była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotne statystycznie różnice między grupami (na korzyść grupy kontrolnej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania suchości w ustach, zapaść i niestrawności. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

✓ Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy kontrolnej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania nieprawidłowego funkcjonowania wątroby prowadzącego do przerwania udziału w badaniu (zdarzenie to odnotowano u 0,6% chorych w grupie badanej i nie wystąpiło ono u żadnego chorego w grupie kontrolnej). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

✓ Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Suchość skóry, egzemę i wysypkę odnotowano w badaniu TEMPO 3:4 u większego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Świąd wystąpił zaś u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

✓ Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotnie statystycznie różnice między grupami (na korzyść grupy badanej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania bólu pleców (zdarzenie odnotowano u 13,7% chorych stosujących TOL raz u 18,2% chorych w grupie kontrolnej). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

✓ Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji u chorych, którzy otrzymywali tolwaptan, rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały zdarzenia niepożądane związane z ADPKD (tj. ból nerek i krwimocz). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej w przypadku częstości występowania bólu nerek w populacji ogólnej i w podgrupie chorych w 3. stadium PChN oraz w przypadku częstości występowania krwimoczu w populacji ogólnej.

Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały w badaniu TEMPO 3:4 natomiast wielomocz (w tym prowadzący do przerwania udziału w badaniu), nokturia i częstomocz (w tym prowadzący do przerwania udziału w badaniu). Jak wskazano w publikacji EMA 2015 zdarzenia niepożądane związane ze zwiększoną utratą wody (m.in. wielomocz, nokturia) w grupie badanej częściej obserwowano w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii niż w czasie leczenia podtrzymującego.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniu w ramach kategorii zaburzenia nerek i dróg moczowych, nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

✓ Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TEMPO 3:4 gorączka wystąpiła w czasie 36 miesięcy okresu obserwacji u 4,4% chorych stosujących TOL oraz u 8,7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej odnotowano w badaniu występowanie pragnienia (populacja ogółem oraz podgrupy chorych w 2. i 3. stadium PChN) i zmęczenia (populacja ogólna). W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

✓ Badania diagnostyczne

W badaniu TEMPO 3:4 zdarzenia niepożądane związane ze zwiększonym stężeniem sodu oraz zdarzenia niepożądane związane ze zwieszonym stężeniem kwasu moczowego odnotowano w populacji ogólnej istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach kategorii zaburzenia w wynikach badań

diagnostycznych nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

✓ Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W badaniu TEMPO 3:4 reakcje anafilaktyczną w czasie 36 miesięcy okresu obserwacji odnotowano nieznacznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, jednak różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Naciągnięcie wiązadła występowało natomiast rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

• Parametry laboratoryjne

✓ Wartość parametrów laboratoryjnych

W badaniu TEMPO 3:4 średnie stężenie sodu w surowicy (w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) i azotu mocznikowego we krwi (po 36 miesiącach obserwacji i w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej TOL w porównaniu do grupy kontrolnej.

Średnie stężenie sodu w surowicy, kwasu moczowego (po 36 miesiącach obserwacji) i aktywność AlAT (w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) było natomiast wyższe w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ponadto według wskazań autorów badania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała, ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) oraz tętna.

W publikacji EMA 2015 podano informację, iż w badaniu TEMPO 3:4 w ogólnej populacji chorych po 36 miesiącach leczenia średnia zmiana stężenia glukozy w surowicy względem wartości początkowej wynosiła 0,90 mg/dl w grupie badanej i -0,36 mg/dl w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

✓ Częstość występowania potencjalnie istotnej klinicznie zmiany parametrów laboratoryjnych

W badaniu TEMPO 3:4 potencjalnie istotne klinicznie podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i podwyższenie stężenia azotu mocznikowego we krwi odnotowano w czasie 36 miesięcy terapii rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Potencjalnie istotne klinicznie podwyższenie stężenia sodu w surowicy i podwyższenie stężenia kwasu moczowego (w populacji ogólnej oraz u chorych w 2. i 3. stadium PChN) oraz podwyższenie aktywności AlAT (w populacji ogólnej oraz u chorych w 2. stadium PChN) i podwyższenie aktywności AspAT (w populacji ogólnej oraz u chorych w 2. stadium PChN) występowało zaś istotnie statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Ocena długoterminowego bezpieczeństwa TOL na podstawie badania TEMPO 4:4

Analizę długoterminowego bezpieczeństwa TOL u dorosłych chorych na ADPKD, przeprowadzono na podstawie badania TEMPO 4:4 (Torres 2018) – otwartego przedłużenia badania TEMPO 3:4, w którym udział wzięli chorzy, którzy ukończyli badanie TEMPO 3:4.

Łączny czas ekspozycji chorych na TOL wyniósł 60 mies. (łącznie dla badania TEMPO 3:4 i TEMPO 4:4), ze względu na fakt, że chorzy uczestniczący w badaniu TEMPO 4:4 kontynuowali leczenie TOL po zakończeniu badania TEMPO 3:4.

W analizie uwzględniono wyniki dla chorych którzy w badaniu kontynuowali stosowanie TOL (nie uwzględniono wyników dla grupy chorych, która w badaniu TEMPO 3:4 stosowała placebo i następnie rozpoczęła stosowanie TOL w badaniu TEMPO 4:4).

Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- Zgon

W czasie 24 miesięcy obserwacji badania TEMPO 4:4 u chorych kontynuujących stosowanie TOL odnotowano 4 zgony. Powodami wystąpienia zgonów były: zatrzymanie akcji serca, rana postrzałowa, tętniak śródczaszkowy i krwotok podpajęczynówkowy.

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 24 miesięcy badania TEMPO 4:4 u 89 (16,0%) chorych kontynuujących stosowanie TOL odnotowano wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

- Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 miesięcy badania TEMPO 4:4 odnotowano u 516 (92,6%) chorych w grupie kontynuującej stosowanie TOL. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły zaś u 30 (5,4%) chorych.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały kolejno: pragnienie (46,7% chorych), wielomocz (41,1% chorych), nadciśnienie (28,7% chorych), nokturia (25,5% chorych) oraz ból nerek (17,6% chorych). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały w badaniu TEMPO 4:4 nie częściej niż u ok. 11,0% chorych.

Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania REPRISÉ

Ocenę bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu w porównaniu z leczeniem wspomagającym u chorych na ADPKD w populacji ogólnej przeprowadzono na podstawie wyników z podwójnie zaślepionego etapu randomizowanego badania REPRISÉ (Torres 2017). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania REPRISÉ z publikacji EMA 2018.

Okres obserwacji chorych w ramach podwójnie zaślepionego etapu badania trwał 12 miesięcy.

Ocena bezpieczeństwa została wykonana względem następujących punktów końcowych:

- Zgon

W czasie 12 mies. badania odnotowano 1 zgon w grupie PLC+BSC. W grupie TOL+BSC u żadnego chorego nie nastąpił zgon. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W żadnej grupie nie odnotowano zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie TOL+BSC (u 12,5% chorych) niż w grupie PLC+BSC (u 8,8% chorych). W grupie badanej znamienne statystycznie częściej występowały także ciężkie zdarzenia związane z zaburzeniami wątroby, tj. spełniające jedno z pięciu zastosowanych standardowych zapytań MedDRA (4,6% chorych w grupie badanej vs 0,6% chorych w grupie placebo).

W analizie wykonanej przez EMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wskazano większą częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Podwyższenie aktywności

enzymów wątrobowych oraz aktywności AlAT wystąpiło odpowiednio u 1,6% i 0,1% oraz u 1,2% i 0% chorych, odpowiednio w grupie TOL+BSC i PLC+BSC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (na korzyść interwencji kontrolnej).

Pozostałe raportowane w badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u mniej niż 0,6% chorych w każdej z grup, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2018 nasilenie ciężkich zdarzeń niepożądanych było w większości przypadków ciężkie.

- Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych, zarówno w grupie badanej (85,3%), jak i kontrolnej (82,3%). Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas badania. Istotnym jest, że nasilenie zdarzeń w większości przypadków określono jako „inne niż ciężkie” (u 83,6% chorych w grupie TOL+BSC i u 81,2% chorych w grupie PLC+BSC). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie.

Chorzy stosujący TOL częściej przerywali terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż chorzy w grupie kontrolnej (9,5% vs 2,2%). Leczenie przerwało 2,1% chorych w grupie TOL+BSC ze względu na zdarzenia niepożądane związane z utratą wody, a w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 0,1%. Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby stanowiły przyczynę zaprzestania stosowania leku w 1,6% przypadków w grupie badanej i 0,1% w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

Wśród zdarzeń niepożądanych, które istotnie statystycznie częściej odnotowywano w grupie TOL+BSC niż w grupie PLC+BSC występowały zdarzenia związane z zaburzeniami wątroby (odpowiednio 10,9% vs 5,3%). W grupie chorych leczonych TOL+BSC pragnienie występowało u 4,0% chorych, a w grupie PLC+BSC u 1,9% chorych, natomiast nadmierne pragnienie występowało odpowiednio u 1,8% i 0,4% chorych. Odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść interwencji badanej. Istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała również biegunka (6,9% vs 3,4%), wielomocz (5,3% vs 1,6%), nokturia (4,7% vs 1,8%) oraz zmęczenie (6,8% vs 3,5%). Podwyższona aktywność AlAT występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (3,7% chorych) niż w grupie kontrolnej (1,3% chorych). Znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała również podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (odpowiednio 2,5% vs 0,4%) oraz zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (1% vs 0%).

Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej występował ból nerki (16,6% chorych w grupie TOL+BSC vs 19,0% chorych w grupie PLC+BSC), nadciśnienie (odpowiednio 10,7% i 11,5% w grupie badanej i kontrolnej) oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (10,6% vs 12,3%). Pomimo numerycznej przewagi w grupie badanej, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 10% chorych, a między grupami nie odnotowano statystycznie znamienych różnic.

W okresie obserwacji nie odnotowano przypadków jaskry w żadnej z grup. Natomiast nowotwory skóry występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej, jednakże liczba przypadków była niewielka (dane nie zostały przedstawione w odnalezionych dokumentach).

- Parametry laboratoryjne

U chorych w grupie TOL+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowało zwiększenie aktywności AlAT powyżej 3 x GGN (odpowiednio 5,6% vs 1,2%), podwyższenie

aktywności AlAT powyżej 5 x GGN (odpowiednio 3,4% vs 0,7%) oraz podwyższenie aktywności AspAT powyżej 3 x GGN (odpowiednio 3,5% vs 0,9%).

Natomiast u chorych w grupie kontrolnej częściej niż w grupie badanej występowało zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi (odpowiednio 31,8% vs 23,9%), zwiększone stężenie kreatyniny (odpowiednio 18,8% vs 6,8%) oraz zmniejszone stężenie sodu (odpowiednio 2,6% vs 1,2%). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W przypadku pozostałych rozpatrywanych w badaniu nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Jinarc działania niepożądane występujące bardzo często (tj. $\geq 1/10$) to: polidypsja (wzmoczone pragnienie), ból głowy, zawroty głowy, biegunka, suchość w jamie ustnej, nykturia, częstomocz, wielomocz, zmęczenie oraz pragnienie.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków - EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA) nie odnaleziono komunikatów i informacji odnoszących się do wnioskowanej technologii.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- w badaniach włączonych do analizy uczestniczyli chorzy z populacji szerszej niż wnioskowana (tj. w stadium 1.-3. PChN w przypadku badania TEMPO 3:4, w stadium 2.-4. PChN w badaniu REPRISE i w stadium 1.-5. w rejestrze Bern ADPKD).
- w badaniu TEMPO 4:4 wszyscy chorzy otrzymywali TOL. Długookresowe dane przedstawiono zatem tylko dla grupy chorych kontynuującej stosowanie TOL. Ze względu na brak długookresowych danych dla komparatora nie jest możliwe wykonanie porównawczej długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TOL względem komparatora rozpatrywanego w ramach niniejszej analizy.
- część wyników badania TEMPO 3:4 nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu EMA 2015 i dokumentu EMA 2018.
- część danych z badania TEMPO 3:4 przedstawionych w raporcie pochodzi z analiz post-hoc.
- część wyników z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności stosowania tolwaptanu (produkt leczniczy Jinarc) w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby, zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA). Wnioskowaną interwencję porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ), perspektywa wspólna (NFZ+pacjent, tożsama z perspektywą NFZ),
- horyzont czasowy dożywności (80 lat),
- uwzględnione koszty: terapii tolwaptanem; monitorowania; wizyt w poradni nefrologicznej; leczenia PChN; dostępu naczyniowego; leczenia schyłkowej niewydolności nerek.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tolwaptanu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) dla porównania TOL vs BSC wyniósł [redacted]. Natomiast oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost effectiveness ratio*, ICER) dla porównania TOL vs BSC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 155 514 zł).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jinarc, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi odpowiednio:

- Dla opakowania 45mg+15 mg – [redacted],
- Dla opakowania 60 mg+30mg – [redacted],
- Dla opakowania 90mg+30mg – [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową i wielokierunkową.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy dla zmian 30 parametrów wpływających w największym stopniu na oszacowanie opłacalności.

[redacted]

Zgodnie z wynikami wielokierunkowej analizy wrażliwości

Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają głównie z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z odnalezieniem badania randomizowanego wykazującego wyższość TOL nad BSC w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Jinarc (tolwaptan) stosowanego w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono koszt technologii wnioskowanej, z wyjątkiem jednej z analiz wrażliwości, gdzie uwzględniono

[REDAKTURA]. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTURA] pacjentów w I oraz [REDAKTURA] pacjentów w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Jinarc wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTURA] w 1 roku refundacji i [REDAKTURA] w 2 roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości:

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

✓ [REDAKTURA]

Parametrami, które wpływały na wynik analizy podstawowej o co najmniej $\pm 10\%$, były:

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Ograniczenia

Główne ograniczenie powyższej analizy jest związane z założeniem wnioskodawcy dotyczącym oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Populacja oszacowana została m.in. w oparciu o odsetek pacjentów z chorobą szybko postępującą. Należy zauważyć, że kryteria włączenia dla populacji we wniosku refundacyjnym nie są tożsame z kryteriami przedstawionymi w ostatecznym, zaakceptowanym brzmieniu programu lekowego. Różnią się w zakresie zdefiniowania choroby szybko postępującej, w związku z czym nie jest jasne, czy odsetki oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie kryteriów z pierwotnej wersji programu lekowego będą tożsame z tymi wynikającymi z brzmienia kryteriów włączenia w ostatecznie zaakceptowanym programie lekowym.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych zgłosił uwagę do programu lekowego dotyczącą badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu. W opinii eksperta bezpiecznej będzie, jeżeli pierwsze 18 miesięcy, w badaniach comiesięcznych (a następnie co 3 miesiące) oznaczane będą także stężenie sodu i kwasu moczowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją tolwaptanu w ocenianym programie lekowym, dla większości z rozpatrywanych scenariuszy. Wyjątek stanowi wariant analizy wrażliwości uwzględniający

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Canadian Society of Nephrology CSN 2018 (KANADA)
- Horie 2016 (JAPONIA)
- Kidney Health Australia - Caring for Australian and New Zealanders with Kidney Impairment KHA-CARI 2016 (AUSTRALIA)
- Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases SWGIKD 2014 (HISZPANIA).

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne skupiają się na leczeniu objawowym ADPKD. Jedynie nowsze wytyczne z 2018 roku (kanadyjskie - CSN) oraz japońskie z 2016 roku (Horie 2016) wskazują tolwaptan jako jedyną opcję terapeutyczną, która spowalnia zwiększenie całkowitej objętości nerki i pogorszenie funkcjonowania nerek u chorych na ADPKD, u których występują relatywnie dobre funkcje nerek. Przy czym wytyczne kanadyjskie (CSN 2018) zalecają stosowanie tolwaptanu w przypadku chorych:

- spełniających kryteria włączenia do badania TEMPO 3:4, tj.: wiek od 18 do 50 r.ż.; TKV >750 ml; wartość wskaźnika eGFR >45 ml/min/1,73 m²;
- spełniających kryteria włączenia do badania REPRIS (odnoszących się chorych z powiększonymi nerkami), tj.: wiek od 18 do 55 r.ż. z wartością wskaźnika eGFR wynoszącą od 25 do 65 ml/min/1,73 m² lub wiek od 56 do 65 r.ż. z wartością wskaźnika eGFR wynoszącą od 25 do 44 ml/min/1,73 m² oraz udokumentowanym w wywiadzie spadkiem eGFR >2,0 ml/min/1,73 m²/rok.;
- z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 1–4 (eGFR >25 ml/min) oraz klasyfikacją w skali Mayo 1D lub 1E. Leczenie tolwaptanem można rozważyć, u chorych z klasyfikacją w skali Mayo 1C w wieku poniżej 50 lat r.ż. posiadających czynnik ryzyka progresji choroby (tj. roczny spadek eGFR o >2,5 ml/min/1,73 m² i/lub roczny wzrost TKV >5%.

Wytyczne australijskie (KHA-CARI 2016) wspominają tylko, że w pojedynczym randomizowanym badaniu kontrolnym dotyczącym wczesnego stadium ADPKD wykazano, że tolwaptan zmniejsza tempo wzrostu TKV i spadku eGFR (jak również poprawę przewlekłego bólu nerek). Jednakże prawdopodobnie z uwagi na niewystarczające dowody nie rekomendują jego stosowania.

Natomiast wytyczne hiszpańskie (SWGKD 2014) w ogóle nie wymieniają tolwaptanu w swoich rekomendacjach. Przy czym należy mieć na uwadze, że tolwaptan został zarejestrowany przez EMA w 2015 roku, zatem po dacie publikacji ww. wytycznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 7 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania wnioskowanej technologii, w tym:

- 4 pozytywne
 - ✓ Haute Autorité de Santé HAS 2015 (Francja)
 - ✓ Haute Autorité de Santé HAS 2019 (Francja)
 - ✓ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2018 (Australia)
 - ✓ Scottish Medicines Consortium SMC 2016 (Szkocja)
- 2 pozytywne warunkowe
 - ✓ National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2018 (Irlandia)
 - ✓ National Institute for Health and Care Excellence NICE 2015 (Wielka Brytania)
- 1 negatywną
 - ✓ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2016 (Kanada).

Podsumowując, w rekomendacjach pozytywnych (HAS 2015 i 2019, PBAC 2018, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na fakt, iż tolwaptan istotnie spowolnił progresję choroby u chorych z ADPKD, u których występowało zwiększone ryzyko progresji choroby i którzy mieli względnie zachowane funkcje nerek.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowych (NCPE 2018 i NICE 2015) zwraca się głównie uwagę, że dowody kliniczne wykazały zdolność tolwaptanu do zmniejszania szybkości pogarszania się czynności nerek. Wobec tego oczekuje się, że tolwaptan raczej opóźni niż usunie potrzebę leczenia nerkozastępczego. Warunkiem wydania pozytywnych rekomendacji przez NICE jest obniżenie ceny leku w ramach instrumentu podziału ryzyka, a przez NCPE poprawa efektywności kosztowej tolwaptanu względem istniejących technologii w ocenianym wskazaniu.

W rekomendacji negatywnej (CADTH 2016) zwraca się głównie uwagę na fakt, iż zastosowanie tolwaptanu u chorych z ADPKD jest związane z ważnymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa terapii np. uszkodzeniem nerek, hiponatremią, wzrostem stężenia kwasu moczowego i wystąpieniem dny moczanowej, wielomoczem, zaburzeniami pragnienia i przypadkami raka skóry. Ponadto, w rekomendacji tej wskazano, że nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, że leczenie tolwaptanem powoduje poprawę w zakresie punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jinarc jest finansowany

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.239.2020.20.MN, PLR.4500.238.2020.20.MN, PLR.4500.237.2020.20.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139, Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122, Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115 w ramach programu lekowego, we wskazaniu: „B.33 „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku w sprawie oceny

leku Jinarc (tolvaptanum) w ramach programu lekowego „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Jinarc (tolvaptanum) w ramach programu lekowego „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”.
2. Raport nr OT.4331.44.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jinarc (tolwaptan) we wskazaniu: „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)””. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.