



## **(20456) JINARC, Otsuka Pharmaceuticals (Switzerland) GmbH**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Juli 2019**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

(20456) JINARC wurde von Swissmedic per 21. April 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Jinarc ist angezeigt, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1 – TEMPO 3:4 / Studie 156-04-251 / Torres VE et al. for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012; 367:2407**

Diese randomisierte (2:1), multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelarm-Design wurde mit 1445 Patienten mit ADPKD durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug 36 Monate. Tolvaptan wurde initial zweimal täglich, morgens in einer Dosis von 45 mg und nachmittags in einer Dosis von 15 mg verabreicht. Diese Dosierung wurde auf morgens 60 mg und nachmittags 30 mg erhöht und dann weiter auf 90 mg und 30 mg in Abhängigkeit von der vom Patienten berichteten Verträglichkeit. Die jährliche Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens (TKV, als Prozentsatz normalisiert) über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern (2.80 %) als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten (5.51 %). Das Verhältnis des geometrischen Mittels betrug 0.974 (95 % KI 0.969 – 0.980;  $p < 0.0001$ ). Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen] 25%ige Verringerung des reziproken Serumkreatinin-Werts während der Behandlung)
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13.5 % gesenkt (Hazard Ratio 0.87; 95 % KI 0.78 – 0.97;  $p=0.0095$ ). Dieses Ergebnis wird vor allem dem Effekt auf die abnehmende Nierenfunktion (Hazard Ratio 0.39; 95 % KI 0.26 – 0.57; nominal  $p < 0.0001$ ) und auf die medizinisch signifikanten Nierenschmerzen (Hazard Ratio 0.64; 95 % KI 0.47 – 0.89; nominal  $p=0.007$ ) zugeschrieben. Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

**Studie 2 – TEMPO 3:4 Post-hoc Analyse / Torres VE et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 May 6;11(5):803-11**

Hierbei handelt es sich um eine post-hoc Analyse von Daten aus der TEMPO 3:4-Studie (Studie 1) in Bezug auf die Wirkung von Tolvaptan den verschiedenen CKD-Stadien.

Tolvaptan reduzierte das relative jährliche TQV-Wachstum um 40.4 % pro Jahr bei Patienten im CKD-Stadium 1, um 60.4 % bei Patienten im CKD-Stadium 2 und um 39.8 % 1-3 (alle  $p < 0.001$ ; Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsoption  $p = 0.17$ ). Der Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) pro Jahr verlangsamte sich um 0.40 bei CKD 1 ( $p = 0.23$ ), um 1.13 bei CKD 2 ( $p < 0.001$ ) und um 1.66 ml/min pro  $1.73 \text{ m}^2$  im CKD Stadium 3 ( $p < 0.001$ ). Diese Ergebnisse waren verbunden mit einem Trend zu einer positiven Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsoption ( $p = 0.07$ ) zwischen CKD 1, CKD 2 und CKD 3 und belegen deshalb klinisch ähnliche positive Wirkungen von Tolvaptan bei ADPKD in den CKD-Stadien 1–3. Die Rate des Rückgangs der Nierenfunktion mit Tolvaptan bei Patienten im CKD-Stadium 1 zu Studienbeginn erreichte keine statistische Signifikanz (15.5 %;  $p = 0.2324$ ). Es ist jedoch zu beachten, dass die Definition von CKD Stadium 1 „normale Nierenfunktion“ bedeutet und dass die Rate des Nierenfunktionsrückgangs bei diesen Patienten im Verhältnis deutlich langsamer ist als bei Patienten, die sich im CKD Stadium 2 oder 3 zu Studienbeginn befinden. Die Zeit, bis mehrfache ADPKD-bezogene Ereignisse auftraten, war bei Patienten im den CKD-Stadien 1 und 3 unter der Behandlung mit Tolvaptan stärker verzögert als mit Placebo. Bei Patienten im CKD-Stadium 2 zeigte sich jedoch diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tolvaptan und Placebo. Dabei fielen die Hazard Ratios dieser ADPKD-bezogene Ereignisse pro 100 Personen-Jahre wie folgt aus:

CKD1 (hazard ratio 0.83; 95 % KI, 0.70–0.98;  $p = 0.03$ )

CKD3 (hazard ratio 0.71; 95 % KI, 0.57–0.89;  $p = 0.003$ )

CKD2 (hazard ratio 1.02; 95 % KI, 0.85–1.21;  $p = 0.86$ ).

Vor allem Parameter, die die Nierenfunktion und Nierenschmerzen beschreiben, trugen zum Unterschied zwischen Tolvaptan-behandelten Patienten und Placebo bei.

**Studie 3 – TEMPO 4:4 / Studie 156-08-271**

**Publikation 1 Torres VE et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2017 Jul 1;32(7):1262**

**Publikation 2 Torres VE et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2018 Mar 1;33(3):477-489**

Diese multizentrische, internationale, nicht randomisierte, offene, Phase IIIb Verlängerungsstudie der TEMPO-3:4-Studie im Parallelgruppendesign wurde mit 871 Patienten mit ADPKD durchgeführt, die in zwei Studienarme randomisiert wurden:

TEMPO 3:4-Tolvaptan-Arm: 557 Patienten (früh behandelte Patienten)

TEMPO 3:4-Placebo-Arm: 314 Patienten (verzögert behandelte Patienten)

Tolvaptan wurde in geteilten Gaben von 45 mg/15 mg, 60 mg/30 mg oder 90 mg/30 mg während mindestens 2 Jahren verabreicht.

Der primäre Endpunkt war definiert als Veränderung des Gesamtnierenvolumens vom TEMPO 3:4-Baseline-Volumen bis Monat 24 der TEMPO 4:4-Studie bei früh und bei verzögert behandelten Patienten. Diese Veränderung betrug im TEMPO 3:4-Tolvaptan-Arm 29.9 % und im TEMPO 3:4-Placebo-Arm 31.6 %. Zum Zeitpunkt TEMPO 4:4-Baseline und nach 12 Monaten war der Unterschied im Gesamtnierenvolumen zwischen den beiden Armen statistisch signifikant. Wobei bei den verzögert behandelten Patienten die Vergrößerung des Gesamtnierenvolumens im ersten Behandlungsjahr deutlich stärker gebremst wurde als im zweiten Behandlungsjahr. Nach 24 Monaten Behandlung in der TEMPO 4:4-Studie war der Unterschied zwischen den Armen nicht mehr statistisch signifikant ( $p = 0.38$ ). Der Unterschied der eGFR zwischen den beiden Studienarmen, zwischen den früh und den verzögert behandelten Patienten, blieb über die gesamte Studiendauer von TEMPO 3:4 und TEMPO 4:4 erhalten:  $3.15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ( $p < 0.001$ ).

## Studie 4 – REPRISE / NCT02160145 / Torres VE et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1930-1942

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase III-Studie wurden 1370 Patienten nach einer 8-wöchigen Prärandomisierungsphase (Placebo run-in Phase, Tolvaptan run-in Phase mit Dosisfindung) randomisiert.

Die Einschlusskriterien waren:

- eine eGFR zwischen 25 und 65 ml/min/1.73m<sup>2</sup> und ein Nachweis eines eGFR Abfalls von >2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> pro Jahr bei Patienten im Alter zwischen 18 bis 55 Jahren oder eine eGFR zwischen 25 und 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup> und ein Nachweis eines eGFR Abfalls von >2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> pro Jahr bei Patienten im Alter zwischen 56 bis <66 Jahren.
- Gesicherte Diagnose einer ADPKD nach modifizierten Pei-Ravine Kriterien: ADPKD in der Familienanamnese und 3 Zysten in jeder Niere bei Ultraschalldiagnose bzw. 5 Zysten bei CT- oder MRT-Diagnose oder keine ADPKD in der Familienanamnese und 10 Zysten (gemäss radiologischem Nachweis) in jeder Niere; keine andere zystische Nierenerkrankung.
- Patienten, die vorangehend noch nie mit Tolvaptan behandelt wurden.

CKD Stadium der eingeschlossenen Patienten	Tolvaptan-Arm 683 Patienten	Placebo-Arm 684 Patienten
2 (milde Einschränkung)	32 (4.7 %)	39 (5.7 %)
3a (moderate Einschränkung)	209 (30.6 %)	202 (29.5 %)
3b (moderate Einschränkung)	303 (44.4 %)	315 (46.1 %)
4 (schwere Einschränkung)	139 (20.4 %)	128 (18.7 %)

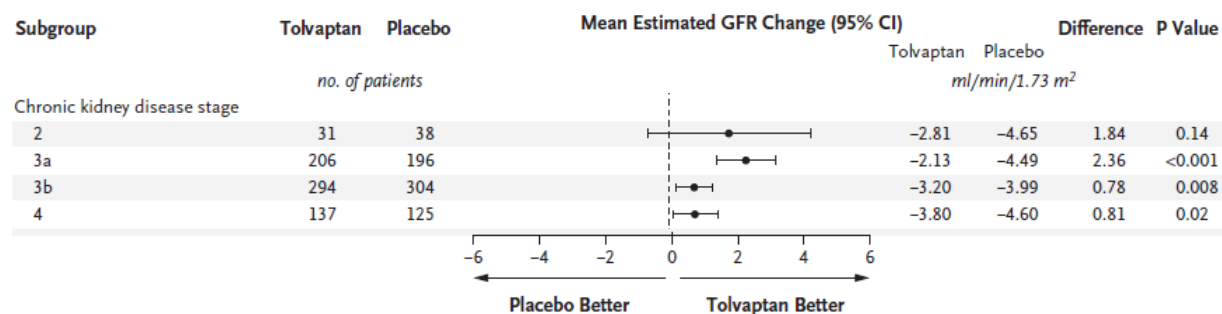
Eingenommen wurden zwei Dosen orales Tolvaptan pro Tag (90/30 mg oder 60/30 mg) oder Placebo in zwei Dosen pro Tag. Die Einnahme der ersten Dosis erfolgte gleich nach dem Aufwachen und die Einnahme der zweiten Dosis 8 bis 9 Stunden später. Die geplante Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Die mittlere Veränderung der eGFR nach 12 Monaten wurde als primärer Endpunkt erfasst

Tolvaptan-Arm:  $-2.34 \pm 0.24$  ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI;  $-2.81, -1.87$ )

Placebo-Arm:  $-3.61 \pm 0.24$  ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI;  $-4.08, -3.14$ )

Der Unterschied von 1.27 ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI; 0.86, 1.68) war statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ).

Diese Daten beinhalten Korrekturen in Bezug auf die effektive Zeit, während der die Patienten in der Studie teilnahmen (Interpolation auf 1 Jahr). 95.8 % der Patienten im Tolvaptan-Arm und 95.9 % der Patienten im Placebo-Arm beendeten die 12-monatige Studiendauer. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Studienmedikation noch von 1215 Patienten (88.7 %) eingenommen (Tolvaptan-Arm 84.6 %, Placebo-Arm 92.7 %).



Als sekundärer Endpunkt wurde der mittlere Abfall der eGFR über 12 Monaten erfasst:

Tolvaptan-Arm:  $-3.16 \pm 0.14$  ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI;  $-3.43, -2.89$ )

Placebo-Arm:  $-4.17 \pm 0.14$  ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI;  $-4.45, -3.89$ )

Der Unterschied von 1.01 ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI; 0.62, 1.40) war statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ).

Die Veränderung des Gesamtnierenvolumens war kein Endpunkt in dieser Studie

### Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Die pharmakodynamisch vorhersehbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gemäss Fachinformation Durst (in circa 55 % der Fälle), Polyurie (in circa 38 % der Fälle), Nykturie (in circa 29 %

der Fälle) und Pollakisurie (in circa 23 % der Fälle). Tolvaptan wurde zudem mit Zunahmen der Alanin- und Aspartat-Aminotransferase (ALT und AST) Spiegel und in seltenen Fällen mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamtbilirubins (BT) in Verbindung gebracht. In der TEMPO-3:4 Studie klangen die pathologischen Leberwertveränderungen in allen Fällen entweder während der Behandlung ab oder gingen nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung auf die Baseline-Werte zurück. Die Fachinformation enthält entsprechend folgende Hinweise:

*„Wenn die ALT- und AST-Werte unter dem 3-Fachen der oberen Normgrenze (ULN) bleiben, kann die Therapie mit Jinarc unter häufiger Überwachung mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosierung vorsichtig fortgesetzt werden, da sich die Transaminase-Werte während der Therapie bei einigen Patienten zu stabilisieren scheinen.“*

*„Um das Risiko von erheblichen und/oder irreversiblen Leberschäden zu verringern, sind Bluttests zur Bestimmung der Lebertransaminasen und des Bilirubins vor Beginn der Behandlung mit Jinarc, danach monatlich für 18 Monate und danach regelmässig alle 3 Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschäden hinweisen können, wird empfohlen.“*

In der TEMPO-3:4 Studie war die Rate der unerwünschten Ereignisse mit insgesamt 97.9 % unter JINARC und mit 97.1 % unter Placebo vergleichbar. 15.4 % der Patienten unter JINARC gegenüber 5 % unter Placebo brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. In der REPRISÉ-Studie gab es bei 85.3 % der Patienten im Tolvaptan-Arm und bei 82.3 % der Patienten im Placebo-Arm ein unerwünschtes Ereignis. Von schweren unerwünschten Ereignissen wurde in 12.5 % respektive in 8.8 % der Fälle berichtet. Leber-spezifische unerwünschte Ereignisse gab es in 10.9 % respektive in 5.3 % der Fälle. Schwere Leber-spezifische unerwünschte Ereignisse sind mit 4.6 % respektive mit 0.6 % publiziert.

### **Medizinische Leitlinien**

**Gansevoort RT 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 online Publikation 29. Januar 2016**

Dieses ERA-EDTA Konsensus Statement enthält Empfehlungen zur Behandlung mit Tolvaptan:

#### **CDK Stage and Age at the Initiation of Treatment**

Recommendation 1.1: We suggest that tolvaptan can be prescribed to adult ADPKD patients aged <50 years with CKD stages 1–3a (eGFR >45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) who have demonstrated or who are likely to have rapidly progressing disease, but that CKD stage must be interpreted in conjunction with age.

Recommendation 1.2: We recommend not starting tolvaptan in patients aged 30–40 years with CKD stage 1 (eGFR >90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Recommendation 1.3: We recommend not starting tolvaptan in patients aged 40–50 years with CKD stages 1 or 2 (eGFR >60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

#### **Definition of Rapid Disease Progression**

Recommendation 2: A confirmed annual eGFR decline  $\geq 5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 1 year, and/or  $\geq 2.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year over a period of 5 years, defines rapid progression.

Recommendation 3: A TKV increase of >5% per year by repeated measurements (preferably three or more, each at least 6 months apart and by MRI), defines rapid progression.

Recommendation 4.1: We recommend the use of the Mayo classification of ADPKD that makes a distinction between ‘typical’ and ‘atypical’ morphology and adjusts TKV in patients with ‘typical’ morphology for age and height to define five classes of patients according to prognosis (1A–1E).

Recommendation 4.2: We suggest that in ADPKD patients with Mayo classes 1C–1E disease (corresponding to a predicted eGFR decrease  $\geq 2.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year), rapid disease progression is likely.

Recommendation 4.3: We suggest that in patients with atypical morphology of ADPKD, as described in the Mayo classification, rapid disease progression is unlikely.

Recommendation 4.4: We suggest that in a patient with age <45 years and a kidney length of >16.5 cm as assessed by ultrasound, rapid disease progression is likely.

Recommendation 5: We suggest that in patients with a truncating PKD1 mutation in conjunction with early onset of clinical symptoms, consistent with a PRO-PKD score of >6, rapid disease progression is likely.

Recommendation 6: We suggest patients with a family history of ESRD before age 58 years be reassessed for rapid disease progression on a 3–5 yearly basis.

#### **An algorithm to assess eligibility for Tolvaptan treatment in ADPKD**

Recommendation 7: We suggest using a hierarchical decision algorithm to assess whether ADPKD patients are rapid progressors or likely to be rapid progressors, and accordingly may qualify for treatment.

#### **Weitere Empfehlungen**

Recommendation 8.1: We recommend discussing adverse effects and impact on lifestyle with patients when considering starting tolvaptan.

Recommendation 8.2: We recommend taking into account contraindications and adverse effects such as hepatic toxicity and other precautions as listed in Table 2 when considering starting tolvaptan.

Recommendation 8.3: We recommend that prescription and documentation of safety monitoring of tolvaptan is performed under supervision of physicians with expertise in managing ADPKD.

#### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Dem BAG liegen weder direkte noch indirekte Vergleiche mit anderen Arzneimitteln vor

#### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

JINARC wurde auf Basis der TEMPO 3:4-Studie zugelassen. Diese Studie zeigte, dass unter JINARC die jährliche Zunahme des Gesamtnierenvolumens (TKV) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlangsamt wurde. In der Studie TEMPO 4:4, der Verlängerungsstudie der TEMPO 3:4-Studie, wurde geschaut, ob die Verlangsamung der Zunahme des TKV bei denjenigen Patienten, die während den Studien TEMPO 3:4 und TEMPO 4:4 durchwegs Tolvaptan erhielten, unterschiedlich war im Vergleich zu denjenigen Patienten, die in der TEMPO 3:4-Studie mit Placebo und erst in der Studie TEMPO 4:4 mit Tolvaptan behandelt wurden. Am Ende der Studie TEMPO 4:4, nach 2 Jahren, konnte zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Verzögerung der Volumenzunahme kein Unterschied mehr festgestellt werden. Daten zum Verlauf der Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) wurden im Rahmen eines sekundären Endpunktes erfasst. Mit der REPRISÉ-Studie liegt nun eine Phase III-Studie mit 1370 Patienten der CKD-Stadien 2 bis 4 vor, in der als primärer Endpunkt die Veränderung der Nierenfunktion anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach 12 Monaten Therapie mit Tolvaptan gemessen wurde. Im Vergleich zu Placebo betrug der Unterschied nach diesen 12 Monaten 1.27 ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI; 0.86, 1.68). Der Unterschied war statistisch signifikant (p<0.001). Eine Subgruppenanalyse zeigte den deutlichsten Unterschied bei Patienten im Stadium 3a. Die Resultate der REPRISÉ-Studie lassen vermuten, dass sich unter JINARC die Zeit bis zum Eintritt des terminalen Nierenversagens bei ADPKD-Patienten verlängert. Noch liegen keine umfassenden Langzeitdaten vor, die eine Verzögerung des Fortschreitens von einem CKD-Stadium ins nächste bestätigen. Bei der jährlichen Reduktion der eGFR von 1.27 ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup> muss JINARC über mehrere Jahre, wenn nicht über ein Jahrzehnt eingenommen werden, um eine Verzögerung des Fortschreitens in ein nächstes CKD-Stadium und damit eine Verzögerung der Dialysepflicht zu bewirken. Das BAG erachtet weiterhin die Behandlungsdauer als einen zentralen Faktor bei der Beurteilung des Kriteriums der Wirksamkeit von JINARC. Bei den von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Daten, aufgrund derer bei einer Therapie über mehrere Jahre von einem jährlichen Nierenfunktionsrückgang ausgegangen wird, der grösser ist als die 1.27 ml pro Minute pro 1.73 m<sup>2</sup>, handelt es sich nach Ansicht des BAG um Extrapolationen. Die Daten beruhen auf der Behandlung von 97 Patienten, die eine Behandlungsdauer von zwischen 1.1 und 11.2 Jahren aufweisen (Edwards M.E. et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Aug 7;13(8):1153-1161). Die ZulassungsinhaberIn hat eine Analyse der Behandlungsdauer aller Patienten vorgelegt, die je in der Schweiz mit JINARC behandelt wurden oder immer noch werden. Aufgrund dieser Datenlage mit fehlenden Kenntnissen über die Langzeitwirkungen von JINARC sieht das BAG die Verschreibung und den Einsatz des Arzneimittels auf Zentren der Nephrologie limitiert, die Qualitätsansprüche in Bezug auf die Weiterbildung und die Vernetzung unter den behandelnden Ärzten erfüllen.

Die Auflage des BAG, Daten aus der Schweizer PASS-Studie einzureichen, wurde von der ZulassungsinhaberIn nicht erfüllt. Sie hat Daten zum Verlauf der Nierenfunktion von 40 Patienten aus zwei Behandlungszentren vorgelegt. Die Generierung von Daten ist bei einem befristet in die SL aufgenommenen

Arzneimittel zentral. Das BAG sieht deshalb strengere Anforderungen an die Erfassung der Daten vor mittels einer Limitation auf die Verschreibung und den Einsatz von JINARC an Zentren, an denen eine Datengenerierung gewährleistet ist, unter Berücksichtigung einer breiten geographischen Abdeckung.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Für die Mehrheit der Patienten werden Monatspackungen für die übliche zweimal tägliche Dosierung über alle Dosisstärken angeboten (Kombinationspackungen zu 28 Tabletten mit einer Teildosis für den Morgen und 28 Tabletten mit einer Teildosis für Mittag oder Abend).

Die initiale Dosierung für JINARC beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag als geteilte Gabe mit 45 mg + 15 mg (45 mg nach dem Aufwachen und 15 mg 8 Stunden später). Weiter wird die Dosierung hochtitriert, zuerst auf 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschliessend, auf 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag, falls der Patient dies verträgt. Die Patienten müssen die höchste verträgliche Dosis Tolvaptan erhalten. Es werden Messungen der Urin-Osmolalität empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen.

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen auf 30 mg oder 15 mg einmal täglich reduziert werden. Es stehen Monatspackungen zu 28 Tabletten für diese beiden einmal täglichen Dosierungen (30 mg oder 15 mg) zur Verfügung. Für Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen ebenfalls reduziert werden. Für die zwei empfohlenen Dosierungsschemata (30 mg + 15 mg; 15 mg + 15 mg) stehen jedoch keine geeigneten Monatspackungen mit der entsprechenden Dosis-Kombination zur Verfügung, so dass gleichzeitig zwei Packungen verwendet werden müssen. Das BAG schliesst nicht aus, dass auch andere Dosierungsänderungen zum Verbrauch von mehr als einer Packung für 28 Tage Therapie führen könnten. Die Limitatio enthält aus diesem Grund einen Passus zur Rückvergütung, bei einem Verbrauch von mehr als 13 Packungen pro Jahr. Eine Analyse im Rahmen der PASS-Studie zeigt, dass 9 von 350 (2.6 %) Patienten mit 15mg/15mg und 5 von 350 (1.4 %) Patienten mit 30mg/15mg behandelt wurden.

#### **Medizinischer Bedarf**

Das Therapiemanagement der ADPKD beschränkte sich vor der Zulassung von JINARC auf die Behandlung von Begleiterscheinungen und Komplikationen der ADPKD, wie zum Beispiel auf die Behandlung des Bluthochdrucks, der Schmerzen oder der Infektionen. Das Fortschreiten der Krankheit führt zur Dialysepflicht und schliesslich zur Nierentransplantation.

#### **Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Damit die Wirksamkeit, die JINARC gezeigt hat, bestätigt wird, muss anhand von Studiendaten über mehrere Jahre aufgezeigt werden, dass die Dialysepflicht und die Nierentransplantation in einem klinisch relevanten Mass verhindert oder verzögert werden können. Das BAG geht somit davon aus, dass JINARC erst ab einer gewissen Behandlungsdauer als eine zweckmässige Therapie erachtet werden kann. Bricht ein Patient die Therapie nach drei Monaten oder weniger ab, werden dem Krankenversicherer von der ZulassungsinhaberIn die Therapiekosten rückvergütet.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Zur Verlangsamung der Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei typischer autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD Class 1) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn*

mit Anzeichen für eine rasch fortschreitende Erkrankung, wenn das Gesamtnierenvolumen (TKV) zu Behandlungsbeginn mindestens 750 ml beträgt, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) mindestens 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, und wenn zudem bei Patienten mit CKD im Stadium 1 gleichzeitig eine Mayo-Klasse 1D oder 1E und bei Patienten mit CKD in den Stadien 2 und 3 eine Mayo-Klasse 1C, 1D oder 1E vorliegt.

Die Diagnose, die Verordnung und die Überwachung der Therapie mit JINARC darf ausschliesslich durch einen Facharzt der Nephrologie erfolgen, der an einem durch das BAG definierten Spital mit einem Zentrum für Nephrologie tätig ist. Die vom BAG definierten Zentren (vgl. Liste publiziert unter <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>) erfüllen mindestens zwei der folgenden drei Kriterien:

- Das Zentrum ist eine als FMH-Weiterbildungsstätte der Kategorie A oder B definierte Klinik für Nephrologie.
- Am Zentrum ist mindestens ein von Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH geschulter Facharzt der Nephrologie tätig.
- Das Zentrum hat sich zur Teilnahme an der PASS-Studie zu JINARC verpflichtet. Dabei sind folgende Daten zu erfassen: Alter des Patienten zu Behandlungsbeginn, Geschlecht des Patienten, eGFR vor Behandlungsbeginn, CKD-Stadium und Gesamtnierenvolumen zu Beginn der Behandlung, Mayo-Klasse zu Beginn der Behandlung sowie Anfangsdosierung. Weiter zu liefern sind im Abstand von 6 Monaten die eGFR, Dosisänderungen, Grund für eine Dosisreduktion falls zutreffend und Grund für den Therapieabbruch falls zutreffend.

Das Kostengutsprache gesuch hat folgende Angaben zu enthalten:

- gesicherte Diagnose einer typischen ADPKD (Class 1) anhand der Anzahl Zysten/Niere und Alter (nach Pei-Ravine Kriterien) oder anhand eines genetischen Testes
- CKD-Stadium, eGFR, Gesamtnierenvolumen, Alter des Patienten und Mayo-Klasse zu Beginn der Behandlung
- Anfangsdosierung

Bricht ein Patient die Therapie nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten oder weniger ab, werden die gesamten Therapiekosten auf Basis FAP von der Firma Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH demjenigen Krankenversicherer rückvergütet, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezuges versichert war. Die MWSt kann nicht zusätzlich zum FAP zurückgefordert werden. Als Therapieabbruch gilt, wenn ein Patient nach Bezug der ersten, der ersten zwei oder der ersten drei monatlich bezogenen Packungen während 2 Monaten keine Packung mehr bezieht. Der Krankenversicherer fordert die Firma Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH zur Rückvergütung auf. Die Aufforderung soll innerhalb von 6 Monaten nach Therapieabbruch erfolgen.

Entstehen aufgrund einer Dosisanpassung Therapiekosten pro Jahr, die die Kosten von 13 Packungen zu Fr. 1931.75 übersteigen, werden die Kosten, die über diesen Betrag hinausgehen, auf Basis FAP von der Firma Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH demjenigen Krankenversicherer rückvergütet, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezuges versichert war. Die MWSt kann nicht zusätzlich zum FAP zurückgefordert werden. Der Krankenversicherer fordert die Firma Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH zur Rückvergütung auf. Zur Beurteilung der Therapiekosten pro Jahr soll eine Bezugsperiode von 15 Monaten berücksichtigt werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll innerhalb von einem Monat, der über diese 15 Monate Bezugsperiode hinausgeht, erfolgen."

- Ohne Berücksichtigung eines TQVs und damit ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs, dem der Durchschnitt der Fabrikabgabepreise aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkurse zu Fr. 1.15/Euro, Fr. 1.31/GBP, Fr. 0.1549/DKK und Fr. 0.1126/SEK zugrunde liegen und aus dem für die verschiedenen Packungen folgende Preise resultieren:

	APV (FAP)
28 Tabletten 15 mg + 28 Tabletten 45 mg	Fr. 1705.28
28 Tabletten 30 mg + 28 Tabletten 60 mg	Fr. 1705.28
28 Tabletten 30 mg + 28 Tabletten 90 mg	Fr. 1705.28
28 Tabletten 15 mg	Fr. 1766.99

28 Tabletten 30 mg	Fr. 1766.99
--------------------	-------------

Das APV-Niveau, das das BAG als wirtschaftlich erachtet, entspricht im Hinblick auf einheitliche Therapiekosten über alle Dosierungen („flat-pricing“) dem tiefsten FAP aus dem APV der verschiedenen Packungen und somit Fr. 1705.28 für eine Packung JINARC zu 56 oder 28 Tabletten.

- Zu folgenden Preisen von:

	FAP	PP
28 Tabletten 15 mg + 28 Tabletten 45 mg	Fr. 1705.28	Fr. 1931.75
28 Tabletten 30 mg + 28 Tabletten 60 mg	Fr. 1705.28	Fr. 1931.75
28 Tabletten 30 mg + 28 Tabletten 90 mg	Fr. 1705.28	Fr. 1931.75
28 Tabletten 15 mg	Fr. 1705.28	Fr. 1931.75
28 Tabletten 30 mg	Fr. 1705.28	Fr. 1931.75

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2021.**