



(20456) JINARC, Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2016

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 - 156-04-251 - NCT00428948 - TEMPO 3:4 - Torres VE et al., Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease; N Engl J Med. 2012; 367:2407

Die TEMPO 3:4-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die mit 1445 Patienten mit ADPKD durchgeführt wurde und die die Wirksamkeit von JINARC dokumentieren soll. Die Studie wurde im Januar 2007 begonnen und im Januar 2012 abgeschlossen. Die vorgelegten Daten wurden im November 2012 publiziert.

Die jährliche Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens (TKV) über drei Jahre fiel bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten (2.80 %) signifikant geringer aus als bei den Patienten unter Placebo (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 (44 vs. 50 Events; 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. Bezüglich einer Reihe von weiteren präspezifizierten sekundären Endpunkten wie z.B. der Veränderung des mittleren arteriellen Drucks bei nicht-hypertensiven Patienten im Vergleich zu Baseline oder der Veränderung der mittleren AUC des Nierenschmerzscore im Vergleich zu Baseline konnte für Patienten unter Tolvaptan oder Placebo kein Unterschied ausgemacht werden. Das BAG stellt fest, dass rund $\frac{3}{4}$ der Patienten zu Baseline noch

eine geschätzte Kreatininclearance von ≥ 80 ml/min aufwiesen und tendenziell auch mehr von der Behandlung mit JINARC profitierten.

Studie 2 - 156-08-271 - NCT01214421 - Tempo 4:4 - Torres VE et al., Tolvaptan-treatment of ADPKD confers persistent eGFR improvement: results from the TEMPO 4:4 extension trial; Nephrol. Dial. Transplant. (2014) 29 (suppl 3)

TEMPO 4:4 ist eine noch nicht publizierte, internationale, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase IIIb Verlängerungsstudie von TEMPO-3:4. Dem BAG wurden Interimsresultate zu sekundären Studienendpunkten vorgelegt, die am ERA-EDTA Kongress anfangs Juni 2014 in Form eines Abstracts präsentiert wurden. Bei 304 Patienten mit verzögertem Behandlungsbeginn (d.h. Placeboarm in der TEMPO-3:4-Studie) konnte eine signifikante Verbesserung im Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach Umstellung von Placebo auf Tolvaptan (von -3.59 auf -2.85 ml/min/1.73m² pro Behandlungsjahr; $p=0.048$) festgestellt werden. Für Patienten, die in der TEMPO 3:4 Studie bereits Tolvaptan erhalten hatten, konnte eine anhaltende signifikante Verringerung des Nierenfunktionsrückgangs über 5 Jahre im Vergleich mit denjenigen, die initial Placebo erhalten hatten, gezeigt werden ($p<0.05$). Die Extrapolation der Nierenfunktionsdaten über 5 Jahre (durch Kombination der Daten der TEMPO-3:4- und TEMPO-4:4-Studiendaten und unter Einschluss der zwischenzeitlichen 3-monatigen Behandlungslücke) lässt vermuten, dass diejenigen Patienten, die Tolvaptan erhalten, sich weiterhin signifikant von denjenigen unterscheiden, die in TEMPO 3:4 Placebo erhielten (Steigung TEMPO 3:4: -2.92 vs. $-3,63$ ml/min/1.73m²/Jahr; $p<0.0001$).

Studie 3 - 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

Diese post-hoc Analyse der TEMPO-3:4-Studie umfasst Daten über eine Therapiedauer von 3 Jahren zum Rückgang der eGFR und zum Rückgang des TKV in Bezug auf die Stadien 1 bis 3 der chronischen Nierenerkrankung (CKD-Stadien) zu Beginn der Therapie. In der Patientengruppe mit CKD-Stadium 1 lag der Rückgang der Abnahme der eGFR bei $0,40$ ($p=0.23$), in der CKD 2-Gruppe bei $1,13$ ($p<0.001$) und bei den Patienten im CKD-Stadium 3 bei $1,66$ ml/min pro $1,73$ m² jährlich ($p<0.001$). Übereinstimmend mit der Wirkung von Tolvaptan auf die Rückgänge der eGFR war der Umstand, dass Patienten mit CKD2 und CKD3 unter Placebo mit einer grösseren Wahrscheinlichkeit zu einem höheren CKD-Stadium fortschritten als Patienten, die Tolvaptan erhielten. Die Zahlen zum TKV zeigten einen Rückgang der Wachstumsrate bei allen drei untersuchten CKD-Stadien: um 1.99% pro Jahr (95% CI, -2.85% bis -1.13% ; $P<0.001$) bei CKD1, um 3.12% pro Jahr (95% CI, -3.93% bis -2.31% ; $p<0.001$) bei CKD2, und um 2.61% pro Jahr (95% CI, -4.08% bis -1.17% ; $p<0.001$) bei CKD3. Diese verringerten Wachstumsraten wurden in allen CKD-Subgruppen beobachtet. Wenn die CKD3-Gruppe bezüglich Patienten im Stadium 3a und 3b differenziert betrachtet wurde, waren die Effekte ähnlich. Wurden die Behandlungseffekte von Jahr zu Jahr verglichen, waren sie bei allen CKD-Gruppen im ersten Jahr leicht grösser als in den nachfolgenden Jahren. Bei Patienten mit CKD1 betrug der Rückgang in der Abnahme der eGFR 0.40 ml/min per 1.73 m² pro Jahr (95% CI, -0.25 bis 1.05 ; $p=0.23$), bei Patienten mit CKD2 1.13 ml/min per 1.73 m² pro Jahr (95% CI, 0.61 bis 1.66 ; $p<0.001$) und bei Patienten mit CKD3 1.66 ml/min per 1.73 m² pro Jahr (95% CI, 0.83 – 2.45 ; $p<0.001$).

ERA-EDTA Konsensus Statement - 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. 2016 Mar; 31(3):337-48. doi: 10.1093/ndt/gfv456. Epub 2016 Jan 29. Review.

Die Autoren erachten die Wirkung der Behandlung bei fortgeschrittenen Patienten (CKD 3) mit einer eGFR von <60 mL/min/1.73m² als vergleichbar oder sogar als besser bei Patienten mit einer höheren eGFR (CKD1 und CKD2). Die Anzahl an Patienten in der Studiengruppe mit der niedrigsten eGFR zu Studienbeginn sei allerdings so klein, dass weiter evaluiert werden müsste, ob sich dieser Trend von grösserem Behandlungseffekt bei höheren CKD-Stadien erhärte. Entsprechende Untersuchungen würden mit der **REPRISE-Studie** vorgenommen (NCT02160145). In dieser Studie werden nun unter anderem auch Patienten mit einer noch niedrigeren eGFR (CKD 2 bis frühes CKD 4) eingeschlossen als in der TEMPO-3:4-Studie. Als primärer Endpunkt wird die Veränderung der eGFR über einen Zeitraum

von zu Beginn der Therapie bis 13.5 Monate nach der Therapie gemessen. Die Publikation dieser Studie erfolgt voraussichtlich Ende 2017.

Positionspapier zu ADPKD der Arbeitsgruppe für vererbare Krankheiten der Schweizer Gesellschaft für Nephrologie, April 2016

Die Arbeitsgruppe äusserte sich zum (TKV) als primären Endpunkt und Surrogatendpunkt und seiner klinischen Relevanz bei ADPKD. Sie betont, dass das TKV als Surrogatendpunkt klinisch nützlich sei. ADPKD zeichne sich durch ein kontinuierliches Wachsen von Zysten in der Niere aus, gehe mit einer entsprechenden Vergrösserung des Nierenvolumens einher und habe zur Folge, dass 70% der Patienten mit im Durchschnitt 58 Jahren im Endstadium der chronischen Nierenerkrankung ankommen und damit dialysepflichtig werden. Die Arbeitsgruppe bemerkt, dass die Abnahme der Nierenfunktion gemessen an der eGFR im Vergleich zur Vergrösserung des TKV verzögert sei, weil die verbleibenden funktionstüchtigen Nephrone in der Lage seien, die Nierenfunktion durch Hyperfiltration bis zu einem gewissen Grad zu kompensieren.

Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit

Die Post-hoc-Analyse der TEMPO-3:4-Studie (Studie 3) zeigt – abgesehen vom CKD-Stadium 1 – statistisch signifikante Unterschiede der Wirkung von Tolvaptan sowohl auf das TKV als auch auf die eGFR. Das BAG anerkennt die Verwendung des TKV, eines Surrogat-Parameters, als primären Endpunkt bei diesem Krankheitsbild, da dieser Endpunkt von internationalen und nationalen klinischen Experten (Gansevoort et al. 2016; SGN 2016) sowie von den Zulassungsbehörden (Swissmedic, FDA 2015, EMA 2015) unterstützt wird. Zurzeit sind allerdings noch keine robusten Daten verfügbar, die zeigen ob die Langzeittherapie mit JINARC die Rate des Nierenfunktionsverlusts verlangsamt und den klinischen Ausgang von ADPKD beeinflusst, einschliesslich des verzögerten Einsetzens von terminaler Nierenerkrankung. Die anhand des Langzeit-Progressions-Modells rechnerisch ermittelte Verzögerung einer Nierenersatztherapie um durchschnittlich 4.9 Jahre ist mit Unsicherheiten behaftet und allein nicht ausreichend.

Die Zulassung von JINARC beschränkt sich auf die Behandlung von ADPKD Patienten mit Anzeichen für eine rasch fortschreitende Erkrankung. Das BAG hat in der Limitierung objektive Kriterien definiert, die erfüllt sein müssen, so dass von einer rasch fortschreitenden Erkrankung im Sinne der Indikation gesprochen werden kann.

Das BAG erachtet vor diesem Hintergrund das Kriterium der Wirksamkeit im Rahmen einer befristeten Aufnahme in die SL als erfüllt. Nach wie vor ist unklar, wie ein Response bzw. Nonresponse festgestellt wird und wann eine Weiterführung der Therapie keinen Nutzen mehr bringt. Für eine definitive Aufnahme in die SL müssen dem BAG deshalb weitere Daten vorgelegt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die pharmakodynamisch vorhersehbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind gemäss Fachinformation Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie, die bei ca. 55%, 38%, 29% bzw. 23% der Patienten auftreten. Auch Hybernatriämie wurde unter Tolvaptan häufig beobachtet. Eine vorbestehende Hybernatriämie gilt als Kontraindikation für die Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan. Störungen des Natriumgleichgewichts müssten zuvor korrigiert werden. Eine regelmässige Kontrolle der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Arbeitsgruppe für vererbare Krankheiten der Schweizerischen Gesellschaft für Nephrologie warnt in ihrem Positionspapier zu ADPKD vom April 2016 vor der möglichen Lebertoxizität von Tolvaptan. 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. Um das Risiko von erheblichen oder irreversiblen Leberschäden zu verringern, sind gemäss Fachinformation von Swissmedic Bluttests zur Bestimmung der Lebertransaminasen vor Beginn der

Behandlung mit Jinarc, anschliessend monatlich für 18 Monate und danach regelmässig alle 3 Monate erforderlich. 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. Insgesamt war die Rate der unerwünschten Ereignisse unter JINARC (97,9%) und unter Placebo (97,1%) vergleichbar. 15,4% der Patienten unter JINARC vs. 5% unter Placebo brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen im Verlauf der dreijährigen Dauer der Zulassungsstudie ab. Die Sicherheit und Wirksamkeit von JINARC wurde bisher bei Patienten mit CKD im Stadium 5 nicht hinreichend untersucht. Gemäss Fachinformation sollte die Behandlung ab diesem Stadium ausgesetzt werden. Der Monitoring-Aufwand zur Gewährleistung einer sicheren Anwendung von JINARC scheint insgesamt beträchtlich. Gemäss der Zulassung in der Schweiz darf die Tolvaptan-Therapie nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Behandlung von ADPKD haben und denen die Risiken einer Tolvaptan-Behandlung einschliesslich der Hepatotoxizität sowie die notwendigen Überwachungsmassnahmen vollumfänglich bekannt sind.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Für die Mehrheit der Patienten werden Monatspackungen (Kombinationspackungen zu 28 Tabletten) über alle Dosisstärken angeboten. 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 gleichzeitig CYP3A-Hemmer einnehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen auf 45 mg, 30 mg oder 15 mg täglich reduziert werden. Für zwei der dafür empfohlenen Dosierungsschemata (30 mg + 15 mg; 15 mg + 15 mg) stehen keine geeigneten Kombinationspackungen zur Verfügung, so dass gleichzeitig zwei Monatspackungen eingesetzt werden müssen und dabei auf Grund des Flatpricing doppelte Kosten entstehen. Eine Rückerstattung dieser zusätzlichen Kosten soll in der Limitatio festgelegt werden. Nach Ablauf der Befristung soll erhoben werden, wie oft die entsprechenden Dosierungen eingesetzt wurden und ob die Krankenversicherer die Rückerstattung einfordern. Falls die entsprechenden Dosierungen häufig verwendet werden, wird das BAG eine weitere Aufnahme in die SL nach der Befristung von der Zulassung entsprechender Packungen/Dosierungen abhängig machen.

Medizinischer Bedarf

Derzeit steht in der Schweiz keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der ADPKD zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf anhalten oder verlangsamen würde. Das aktuelle Therapiemanagement beschränkt sich auf die Behandlung von Begleiterscheinungen und Komplikationen der ADPKD, wie z.B. die Therapie des Bluthochdrucks, von Schmerzen oder von Infektionen sowie ggfs. Dialyse oder Nierentransplantation. Neuere Leitlinien für das Management von ADPKD-Patienten, welche einem internationalen Konsens entsprechen, existieren nicht. Das BAG anerkennt, dass der medizinische Bedarf einer Therapieoption hoch ist, das Fortschreiten des Zystenwachstums, das zum Endstadium von CKD (ESRD) führt, zu verzögern oder aufzuhalten. Die aktuell vorhandenen Daten erlauben allerdings einzig hypothetische Werte über den Nutzen von Jinarc bezüglich seines Einflusses auf den Zeitpunkt des Einsetzens der Dialysepflicht oder den Zeitpunkt des Bedarfs einer Nierentransplantation. Inwieweit der Nutzen von Jinarc dem medizinischen Bedarf nachkommt, kann anhand der aktuellen Datenlage nicht abschliessend beurteilt werden. Das BAG erwartet die Studiendaten der laufenden REPRISE-Studie und Auswertungen von Patientendaten der Schweiz.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

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 folgende Kriterien erfüllt sind:
 - *bestätigter eGFR Abfall von ≥ 5 ml/min/1.73 m² über 1 Jahr ODER*
 - *Nierengrössenwachstum von $> 5\%$ pro Jahr, bestätigt durch mindestens 2 MRI- oder CT-Messungen im Abstand von je mindestens 6 Monaten ODER*
 - *prognostizierte Progression der Mayo Klasse 1C, 1D oder 1E basierend auf der Mayo Klassifikation (Alter in Verbindung mit dem TKV) ODER*
 - *trunkierende PKD1-Mutation und PRO-PKD-Score von >6 (Geschlecht, Bluthochdruck vor dem 35. Altersjahr, urologische Vorfälle, Art der PKD-Mutation)*
UND
 - *Gesamtnierenvolumen von mindestens 750ml zu Behandlungsbeginn*
UND
 - *eGFR von mindestens 30ml/min/1.73 m².*

Die Verordnung von JINARC darf ausschliesslich durch Spitäler mit einer Abteilung Nephrologie und durch einen Facharzt FMH der Nephrologie erfolgen. Der für die Abteilung Nephrologie eines Zentrums/Klinikums tätige, von Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH geschulte behandelnde Facharzt FMH der Nephrologie hat im Kostengutsprachege such folgende Angaben zu machen:

- *gesicherte Diagnose einer typischen ADPKD (Class 1) anhand der Anzahl Zysten/Niere und Alter (nach Pei-Ravine Kriterien) oder anhand eines genetischen Testes*
- *Angaben zur Dosierung*
- *Angabe zum Nierenvolumen im Verlauf*
- *Angabe zur eGFR im Verlauf*

Muss aufgrund einer Dosisanpassung mit 45mg (30mg +15mg) oder 30mg (15mg +15mg) pro Tag therapiert werden, werden von der Firma Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH die den Betrag von Fr. 1972.90 übersteigenden Therapiekosten pro 28 Tage demjenigen Krankenversicherer rückvergütet, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezuges versichert war. Der Krankenversicherer fordert die Firma Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH zur Rückvergütung auf.

- Ohne therapeutischen Quervergleich, da es zum Verfügungszeitpunkt keine zugelassenen therapeutischen Alternativen in der vorliegenden Indikation gibt.
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Packung mit 28 Tabl 15 mg + 28 Tabl 45 mg Tolvaptan	Fr. 1742.77	Fr. 1972.90
Packung mit 28 Tabl 30 mg + 28 Tabl 60 mg Tolvaptan	Fr. 1742.77	Fr. 1972.90
Packung mit 28 Tabl 30 mg + 28 Tabl 90 mg Tolvaptan	Fr. 1742.77	Fr. 1972.90
Packung mit 28 Tabl 30 mg Tolvaptan	Fr. 1742.77	Fr. 1972.90
Packung mit 28 Tabl 15 mg Tolvaptan	Fr. 1742.77	Fr. 1972.90

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2018.