



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOLVAPTAN

**INDICAȚIE:** *încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și insuficienței renale în boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) la adulți cu insuficiență renală cronică (IRC) stadiul 1 până la 3, la inițierea tratamentului, cu dovezi de progresie rapidă a bolii.*

Data depunerii dosarului

21.08.2020

Numărul dosarului

13438

PUNCTAJ: 77



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOLVAPTAN

1.2. DC: Jinarc 15mg, 30mg, 45mg, 60mg, 90mg, comprimate

1.3 Cod ATC: C03XA01

1.4 Data eliberării APP: 27.05.2015

1.5. Deținătorul de APP: OTSUKA PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V - OLANDA

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrații	15mg, 30mg, 45mg, 60mg, 90mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. x 56 comprimate (28 x 15mg + 28 x 45mg) Cutie cu blist. x 56 comprimate (28 x 30mg + 28 x 60mg) Cutie cu blist. x 56 comprimate (28 x 30mg + 28 x 90mg)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 1165/2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Jinarc	Cutie cu blist. x 56 comprimate (28 x 15mg + 28 x 45mg) = 5985,64 RON Cutie cu blist. x 56 comprimate (28 x 30mg + 28 x 60mg) = 5985,64 RON Cutie cu blist. x 56 comprimate (28 x 30mg + 28 x 90mg) = 5985,64 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Jinarc	106,88 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Jinarc

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
JINARC este indicat în încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și insuficienței renale în boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) la adulți cu insuficiență renală cronică (IRC) stadiul 1 pana la 3, la inițierea tratamentului, cu dovezi de progresie rapidă a bolii	Doza recomandată de două ori pe zi, în doze divizate de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg sau 90 mg + 30 mg.	Tratament cronic

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Înaintarea în vârstă nu are niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale tolvaptanului. Sunt disponibile date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD cu vârsta peste 55 de ani.

#### Insuficiență renală

Tolvaptan este contraindicat la pacienții cu anurie. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu au fost efectuate studii clinice la subiecți cu indici ai ratei de filtrare glomerulară < 10 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă. Riscul de



afectare hepatică la pacienții cu funcție renală redusă sever (adică rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] < 20) poate fi crescut; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru toxicitate hepatică. Datele pentru pacienții cu IRC în stadiu 4 incipient sunt mai limitate decât pentru pacienții cu IRC stadiul 1, 2 sau 3. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu IRC stadiul 4 (RFGe) < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) și stadiul 5. Tratamentul cu tolvaptan trebuie oprit dacă insuficiența renală progresează la IRC stadiul 5.

#### **Insuficiență hepatică**

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, beneficiile și riscurile tratamentului cu Jinarc trebuie evaluate cu atenție. Abordarea terapeutică a pacienților trebuie făcută cu atenție, iar valorile enzimelor hepatice trebuie monitorizate cu regularitate.

Jinarc este contraindicat la pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu tolvaptan.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B).

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea tolvaptanului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Tolvaptanul este contraindicat la copii și adolescenți.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic– HAS**

În raportul publicat pe site-ul autorității în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța este menționat medicamentul Jinarc 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg și 90 mg comprimate.

Concluzia Comisiei de Transparență, conform avizului datat 2 decembrie 2015 a fost :

• **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Jinarc este **moderat** în cazul pacienților cu boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă.

### **2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate**

#### **2.2.1. NICE**

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a evaluat medicamentul Jinarc, fiind recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul bolii polichistice renale cu transmitere autozomal dominantă pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și insuficienței renale numai dacă:

- Au o boală renală cronică stadiul 2 sau 3 la inițierea tratamentului
- Există dovezi de progresie rapidă a bolii
- compania îi acordă reducerea convenită în schema de acces pentru pacienți.

#### **2.2.2. SMC**

SMC Consorțiul Scoțian al Medicamentului a dat publicității raportul de evaluare în data de 11 ianuarie 2016 (1114/15) avizând astfel includerea în sistemul de rambursare al Sistemului Național de Sănătate a medicamentului Jinarc, **fără restricții față de RCP la data evaluării**, pentru pacienții adulți cu boală cronică renală stadiul 1 până la 3.

### 2.2.3. G-BA/IQWIG

Tolvaptan a fost autorizat prima dată în UE sub denumirea de Samsca, produs de compania Otsuka la 3 august 2009. În anul 2011, la introducerea legii AMNOG, produsul nu a fost evaluat, dată fiind lansarea sa în 2009. În 2015, după aprobarea medicamentului Jinarc (tolvaptan) cu aceeași substanță activă de către același DAPP, Autoritățile de Sănătate din Germania nu au considerat necesară evaluarea datorită conceptului de „protecție a produselor deja existente pe piață”. Prin urmare, ambele medicamente, atât Samsca, cât și Jinarc sunt compensate fără restricții în Germania.

#### 4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Tolvaptan este rambursat în **13 state membre ale Uniunii Europene** pentru indicația *boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD)*. Acestea sunt: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Spania, Suedia și Marea Britanie.

Pe lângă acestea, medicamentul mai este rambursat în Elveția și Norvegia.

#### 5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Tolvaptan a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*.

##### 5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform unui studiu realizat de către N. Hateboer și colaboratorii, cu tema” *Comparația fenotipurilor bolilor renale polichistice tipurile 1 și 2. Grupul de studiu european PKD1-PKD2*”, studiul multicentric a avut ca scop definirea supraviețuirii și a expresiei clinice a PKD1 (boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă tip 1) și PKD2 (boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă tip 2).

Rezultatele acestui studiu atestă că speranță medie de supraviețuire a fost de 53,0 ani (Î 95% 51,2-54,8) la persoanele cu PKD1 și 69,1 ani (66,9-71,3) la cei cu PKD2.



DCI Tolvaptan este singura alternativă terapeutică aprobată la nivel mondial care are ca indicație tratamentul pacienților cu boală polichistică renală autozomal dominantă și care prin mecanismul de acțiune de antagonizare a receptorilor de vasopresină, blochează creșterea în dimensiuni a chisturilor renale și progresia disfuncției renale.

Încetinirea progresiei bolii conduce și la întârzierea apariției complicațiilor care sunt un puternic factor de prognostic negativ.

Se apreciază că pentru pacienții cu boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă, speranța medie de supraviețuire este peste 24 luni, iar medicamentul tolvaptan, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura alternativă terapeutică țintită.

**5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Conform rezultatelor studiului clinic publicat de Hung și colaboratorii, care a colectat retrospectiv datele de la un număr de 4342 de pacienți cu BPRTAD pe perioada 2000-2010, s-a ajuns la concluzia că mortalitatea la această categorie de pacienți este mai mare decât în populația generală. Studiul a comparat rata incidenței mortalității determinate de toate cauzele, de accident vascular ischemic, hemoragic și stadiul terminal al bolii renale la pacienții cu BPRTAD cu un lot control din populația generală. Rezultatele au indicat că pacienții cu BPRTAD au avut un risc crescut de accident vascular hemoragic și stadiu terminal al bolii renale. Incidența accidentului vascular hemoragic la pacienții cu BPRTAD a fost mai mare decât în lotul de control, cu o rată de hazard de 3,19 pentru cei internați și 4,41 pentru cei cu boală fulminantă. La pacienții cu BPRTAD s-au observat și defecte subiacente ale matricii țesutului conjunctiv asociate cu aneurisme intracraniene, chisturi hepatice, diverticuloze, disecție spontană a arterei coronare, precum și alte anomalii cardiovasculare. Prevalența anevrismelor intracraniene la pacienții cu BPRTAD este mai mare decât în populația generală (9-12% vs. 2-3%), iar ruptura anevrismului cu hemoragie subarahnoidană sau intracerebrală est cea mai frecventă complicație a BPRTAD.

Pacienții cu BPRTAD au deasemenea o incidență crescută a stadiului terminal al bolii renale. BPRTAD diferă de alte cauze care duc la stadiu terminal al bolii renale pentru că poate fi detectată precoce în timpul vieții și aproximativ 50% dintre pacienții afectați experimentează insuficiență renală avansată până la vârsta de 60 de ani.

Date extrase din studiul pivotal, multicentric, dublu-orb, versus placebo, TEMPO 4:4 sugerează că Jinarc încetinește declinul ratei funcției renale și aceste beneficii se mențin pe durata terapiei. După încă 2 ani de tratament cu tolvaptan, deci după un total de terapie de 5 ani cu tolvaptan, tolerabilitatea și siguranța tratamentului au susținut rezultatele observate pe parcursul studiului multicentric, dublu-orb, placebo-controlat.



În cadrul unui alt studiu clinic pivot, multicentric, dublu orb, placebo-controlat, REPRIS, al cărui obiectiv primar a fost modificarea funcției renale (monitorizarea eGFR) s-a observat reducerea ratei de creștere a volumului rinichilor. Concluzia a fost ca tolvaptan reduce rata de regresie a funcției renale.

Administrarea medicamentului Tolvaptan pe lângă faptul că este singura alternativă terapeutică, determină implicit și reducerea complicațiilor, acestea fiind răspunzătoare de creșterea mortalității timpurii la pacienții cu boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă.

**5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...] ” și cu ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului”. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com) , portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă este inclusă pe lista bolilor rare fiindu-i alocat numărul **Orpha730**.

## 6. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ	TOTAL
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic</b>		
<b>1.1. HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic moderat în indicația evaluată</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
<b>2.1. NICE/SMC – fără restricții comparativ cu RCP</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>2.3. IQWIG/G-BA – medicamentul nu a fost evaluat, dar este compensat în Germania</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE</b>		
<b>Statutul de compensare al DCI Tolvaptan în statele membre ale UE - 13 state</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>		



4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>77</b>	

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Tolvaptan** întrunește punctajul de admitere **condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Tolvaptan** pentru indicația: „încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și insuficienței renale în boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) la adulți cu insuficiență renală cronică (IRC) stadiul 1 până la 3, la inițierea tratamentului, cu dovezi de progresie rapidă a bolii”.

Raport finalizat în data de: 07.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu