



Technológia neve	Jinarc 15 mg+ 45 mg tabletta, 56 x
Hatóanyag	tolvaptan
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	A Jinarc a cisztaképződésnek, illetve a veseelégtelenség kialakulásának lassítására javallott felnőtteknél, a kezelés megkezdésekor fennálló, 1–4. stádiumú krónikus vesebetegséggel járó autoszomális domináns policisztás vesebetegség (ADPKD) esetén, amennyiben bizonyított a betegség gyors progressziója.
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új hatóanyagra
Kérelmezett támogatási kategória	tételes
Kérelmezett indikáció	új indikáció
Terápiás szükséglet	A kérelmezett indikációban jelenleg nem érhető el terápiás alternatíva.
Tudományos bizonyítékok	A tolvaptant két pivotális vizsgálat alapján 2015-ben 1-3-as stádiumú vesebetegség kezelésére engedélyezték. A TEMPO 3:4 fázis 3, kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus vizsgálatban 1445, 18-50 éves, 1-3. stádiumú krónikus vesebetegségben szenvedő ADPKD-es páciens 36 hónapon át követtek. A TEMPO 4:4 vizsgálat nyílt, fázis 4, kiterjesztéses vizsgálat volt, az előzőleg tolvaptannal és placeboval kezelt betegek is tolvaptant kaptak 2 éven át. A 2015-ös engedélyezést követően végeztek egy fázis 3b randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus 1 éves vizsgálatot (REPRISE trial) 1370 beteg bevonásával; ebben idősebb és rosszabb vesefunkciójú betegek is részt vettek, ennek eredményei alapján módosították az indikációt 1-4. stádiumú vesebetegség kezelésére 2018 júliusában.
Terápiás hatás jellege	A terápia nem kuratív, de módosítja a betegség lefolyását, késleltetheti a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. A TEMPO 3:4 vizsgálatban a tolvaptan szignifikánsan csökkentette a betegség progresszióját, mérsékelte a teljes vese-volumen növekedését és a vesefunkció romlását. A TEMPO 4:4 vizsgálatban a korai és késleltetett kezelési csoportokban nem különbözött a vese-volumen változása, de csökkent a vesefunkciók romlásának mértéke. A REPRISE vizsgálatban a tolvaptannal kezelt betegcsoportban kisebb mértékű volt az eGFR-csökkenés, mint a placebo csoportban.
A Kérelmező által választott komparátor	A Kérelmező által választott komparátor a tüneti kezelés.
Relatív hatásosság, biztonságosság	A TEMPO 3:4 vizsgálatban a tolvaptannal kezelt betegcsoportban a vese volumen növekedés átlagosan 2,8% (95% CI 2,5-3,1), a placebo csoportban pedig 5,5% (95% CI 5,1-6,0; $p > 0,001$) volt; a növekedési ráta geometriai átlagának arány 0,97 (95% CI 0,97-0,98; $p < 0,001$). A másodlagos kompozit végpont-események gyakorisága a tolvaptan-csoportban 13,5%-kal csökkent a placebo-csoportéhoz képest. A tolvaptan-kezelt betegek 23%-a, a placebo-kezelték 14%-a abbahagyta a kezelést. A tolvaptan-kezelés mellett gyakoriak ($> 30\%$) voltak a szabad vízüritéssel kapcsolatos mellékhatások és a tolvaptan-kezelteknél a placebo-csoportéhoz képest gyakoribb volt az ALT-és AST-szint emelkedése. A kezelés elhagyását okozó mellékhatás a tolvaptan-csoportban 15%, a placebo-csoportban 5% volt. A TEMPO 4:4 vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a korai és késleltetett kezelési csoportban észlelt vese volumen-növekedés között. Az eGFR változásnál fennmaradt a különbség a két kezelési csoport között. A REPRISE vizsgálatban az eGFR csökkenés egy év alatt a tolvaptan-csoportban -2,34, a placebo-csoportban -3,62 ml/min/1,73 m ² volt, a különbség 1,27 ml/min/1,73 m ² (95% CI 0,86-1,68). A tolvaptan-kezelés mellett gyakoriak voltak a szabad



	vízűrítéssel kapcsolatos mellékhatások és a tolvaptan-kezelteknél a placebo-csoporthoz képest gyakoribb volt az ALT-és AST-szint emelkedése (10,9% vs 5,3%; súlyos AE:4,6/ vs 0,6%)..						
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség	<u>Bizonvított</u>				Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	<u>CUA</u>	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült		Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	A Kérelmező elemzése alapján a tolvaptan terápia a komparátor kezelés nélküli terápiával szemben többlet egészségnyereséget termel, azonban a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve nem tekinthető költséghatékony terápiának.						
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 90 fő			2. év: 135 fő		3. év: 278 fő	
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító			semleges		<u>többletkiadást eredményez</u>	
TéF konklúzió HTA Összességében	A vasopressin-2 receptor antagonistá tolvaptan bizonyítottan lassítja a ciszták képződését, ezzel késlelteti a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. A tolvaptan az első engedélyezett gyógyszeres betegségmódosító terápia az ADPKD kezelésére, ugyanakkor nagyon gyakori a farmakológiai hatásával összefüggő aquaretikus és gyakori az idioszinkráziás hepatotoxikus mellékhatás. A Kérelmező által benyújtott elemzés alapján a tolvaptan terápia a komparátor kezelés nélküli terápiával szemben többlet egészségnyereséget eredményez. A költséghatékonysági küszöbértéket figyelembe véve nem költséghatékony, azonban ennek mértéke a modell limitációi miatt bizonytalan. A kiegészítő elemzés keretében benyújtott információk az eredeti elemzés alapján megalkozott konklúziót nem befolyásóják.						