



IGNORANTIA NOCET

Jinarc[®] (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania 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

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 11.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

11 grudnia 2020 r. uzupełniono informacje w *Analizie klinicznej* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.44.2020.TG.2 z dnia 20 listopada 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26 lutego 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Ocena stosunku korzyści do zagrożeń; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Charakterystyka badań włączonych do analizy; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis opracowań wtórnych; • Opis ekstrakcji danych; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis punktów końcowych; • Opis ograniczeń; • Dyskusja.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis przeglądu systematycznego; • Opis opracowań wtórnych; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis analizy statystycznej i ekstrakcji danych; • Podsumowanie i wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka badań włączonych do analizy; • Opis badań wykluczonych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	23
2. Metodyka.....	23
3. Przegląd systematyczny	25
3.1. Źródła danych	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	26
3.3. Ocena jakości badań.....	26
3.4. Strategia wyszukiwania	27
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	28
3.6. Badania włączone	32
3.6.1. Opracowania wtórne	35
3.6.2. Badania pierwotne	36
3.6.3. Dodatkowe publikacje.....	59
3.7. Ocena homogeniczności	60
3.8. Ekstrakcja danych.....	60
3.9. Ocena jakości informacji	63
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	66

3.11. Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników badania <i>TEMPO 3:4</i>	71
3.11.1. TKV	72
3.11.2. Progresja kliniczna	78
3.11.3. Ocena funkcji nerek	91
3.11.4. Ocena ciśnienia tętniczego	99
3.11.5. Ocena bólu nerek	105
3.11.6. μMCP1	107
3.12. Ocena długoterminowej skuteczności TOL na podstawie badania <i>TEMPO 4:4</i>	109
3.12.1. TKV	109
3.12.2. eGFR	111
3.13. Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania <i>REPRISE</i>	113
3.13.1. eGFR	113
3.14. Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników z rejestru <i>Bern ADPKD</i>	121
3.14.1. Jakość życia	121
3.14.2. Parametry moczu	125
3.15. Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania <i>TEMPO 3:4</i>	128
3.15.1. Zgon	128
3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	130
3.15.3. Zdarzenia niepożądane	134

3.15.4. Parametry laboratoryjne	179
3.16. Ocena długoterminowego bezpieczeństwa TOL na podstawie badania <i>TEMPO 4:4</i>	
186	
3.16.1. Zgon	186
3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	187
3.16.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	187
3.17. Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania <i>REPRISE</i>	190
3.17.1. Zgon	190
3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	192
3.17.3. Zdarzenia niepożądane	195
3.17.4. Parametry laboratoryjne	201
3.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	204
3.18.1. Ocena na podstawie danych z dokumentu <i>EMA 2018</i> i dokumentu <i>EMA 2015</i>	204
3.18.2. [REDACTED]	207
3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	210
3.19.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>Planie zarządzania ryzykiem</i>	210
3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>ChPL Jinarc®</i>	214
3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2020</i>	224
3.19.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports..	229

3.19.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	230
4. Ograniczenia.....	232
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	237
6. Dyskusja	248
7. Załączniki	262
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	262
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	265
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	267
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	268
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	274
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	277
7.6.1. Badanie <i>TEMPO 3:4</i>	277
7.6.2. Badanie <i>TEMPO 4:4</i>	283
7.6.3. Badanie <i>REPRISE</i>	286
7.6.4. Rejestr <i>Bern ADPKD</i>	293
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	299
7.8. Skale oceny jakości badań.....	314
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	321
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	322

8. Spis tabel	324
9. Spis rysunków	330
10. Bibliografia.....	331

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACE	ang. <i>angiotensin-converting enzyme</i> – konwertaza angiotensyny
ACR	ang. <i>albumin to creatinine ratio</i> – wskaźnik albumina/kreatynina
ADPKD	ang. <i>autosomal dominant polycystic kidney disease</i> – autosomalnie dominująca postać zwrodnienia wielotorbielowatego nerek
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> – antagonist receptoru angiotensynowego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CKD-EPI	ang. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> – współpraca dotycząca epidemiologii PChN
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DGN	dolna granica normy
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – wskaźnik przesączania kłębuszkowego

Skrót	Rozwinięcie
GGN	górną granicę normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDMS	ang. <i>isotope dilution mass spectrometry</i> – technika spektrometrii mas rozcieńczenia izotopowego
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KDQOL-SF	ang. <i>Kidney Disease Quality of Life Short Form</i> – skrócony kwestionariusz służący do oceny jakości życia w chorobach nerek
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MAP	ang. <i>mean arterial pressure</i> – średnie ciśnienie tętnicze
MCP	ang. <i>membrane cofactor protein</i> – białko chemotaktyczne monocytów
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – podskala podsumowująca ocenę zdrowia psychicznego
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MMRM	ang. <i>mixed-model repeated measures</i> – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAE	ang. <i>net acid excretion</i> – wydalenie kwasu netto
NGIA	ang. <i>net gastrointestinal alkali absorption</i> – wchłanianie alkaliów z przewodu pokarmowego netto
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PChN	przewlekła choroba nerek
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> – podskala podsumowująca ocenę zdrowia fizycznego
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKD	ang. <i>polycystic kidney disease</i> – wielotorbielowe zwrodnienie nerek
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RAAS	ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> – układ renina-angiotensyna-aldosteron
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REMS	ang. <i>risk evaluation and mitigation strategy</i> – ocena ryzyka i strategia zarządzania ryzykiem
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMQ	ang. <i>Standardised MedDRA Query</i> – standaryzowane zapytanie MedDRA
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
TKV	ang. <i>total kidney volume</i> – całkowita objętość nerek
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TOL	tolwaptan
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Jinarc® (TOL, tolwaptan) stosowanego w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.1

WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Xie 2020, Blair 2019, Blair 2015, Bolognani 2015, Santoro 2015, Baur 2014*) spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym tolwaptanu) w leczeniu chorych na ADPKD. Wnioski autorów z włączonych przeglądów systematycznych wskazują, iż stosowanie tolwaptanu korzystnie wpływa m.in. na spowolnienie zwiększania całkowitej

objętości nerek i pogorszenia czynności nerek. Żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje jednak badań opublikowanych później niż w styczniu 2019 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy wyłączono także następujące badania pierwotne:

- **randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie TEMPO 3:4** (publikacja *Torres 2012*), w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TOL względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)¹ w populacji dorosłych chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *TEMPO 3:4* z publikacji *EMA 2015*. W raporcie uwzględniono także dane z badania *TEMPO 3:4* dla podgrup chorych z populacji docelowej (tzn. chorych z PChN w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji *Torres 2016* oraz z publikacji *Grantham 2017*, w których przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* do badania *TEMPO 3:4*, w zależności od stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania;
- **otwarte badanie TEMPO 4:4** (publikacja *Torres 2018*), stanowiące przedłużenie badania *TEMPO 3:4*. Na podstawie wyników z tego badania możliwe było przedstawienie wyników długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TOL;
- **randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie REPRISE** (publikacja *Torres 2017*), w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOL względem BSC². Populację chorych uczestniczącą w tym badaniu stanowili chorzy na ADPKD, u których występowała zaawansowana postać PChN, tj. od stadium 2. do późnego stadium 4. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *REPRISE* z publikacji *EMA 2018*;
- obserwacyjny, prospektywny **rejestr Bern ADPKD** (publikacja *Anderegg 2020* i *Bargagli 2020*), w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i

¹ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

² W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

profilu bezpieczeństwa TOL+BSC względem braku TOL+ BSC. Populację chorych uczestniczącą w tym badaniu stanowili dorośli chorzy na ADPKD, u których występowała postać PChN w stadium od 1. do 5.

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Dodatkowo w raporcie przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji na podstawie danych z dokumentów odnalezionych na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) [REDACTED]

WYNIKI

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania *TEMPO 3:4* oraz długoterminowa ocena skuteczności TOL na podstawie wyników badania *TEMPO 4:4*

W badaniu *TEMPO 3:4* ocena rocznego wskaźnika zwiększenia całkowitej objętości nerek stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W populacji ogólnej uczestniczącej w badaniu *TEMPO 3:4* po 36 miesiącach leczenia w grupie badanej wskaźnik zwiększenia TKV (całkowitej objętości nerek) wynosił 2,80% na rok, zaś w grupie kontrolnej 5,51% na rok. Zastosowanie TOL pozwoliło więc na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu TKV o 2,7%, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji (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* (zastosowanie TOL pozwoliło na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu TKV o 3,12% u chorych w 2. stadium PChN oraz o 2,61% u chorych w 3. stadium PChN). Na podstawie wyników analizy dotyczącej średniej zmiany TKV względem wartości początkowej wykazano, iż u chorych stosujących TOL po 36 miesiącach terapii nastąpił wzrost TKV średnio jedynie o ok. 10%, a w grupie kontrolnej o ok. 19% – różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść grupy badanej). Dla podgrup chorych w stadium 2. i 3. PChN, tzn. chorych z populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego raportu uzyskano podobne wyniki jak dla populacji ogólnej.

W badaniu *TEMPO 4:4* (otwartym przedłużeniu badania *TEMPO 3:4*) w populacji ogólnej chorych kontynuujących stosowanie tolwaptanu, odnotowano wzrost TKV o ok. 30% względem wartości początkowej uzyskanej w badaniu *TEMPO 3:4*, tj. po ok. 60 miesiącach leczenia. Dla podgrupy chorych w stadium 2. lub 3. PChN (tzn. u chorych z populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego raportu) po ok. 60 miesiącach leczenia odnotowano wzrost TKV o ok. 27%. Należy przy tym podkreślić, że przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem *TEMPO 3:4* i *TEMPO 4:4* wynosiła od 13 do 829 dni, licząc od 36 mies. trwania badania *TEMPO 3:4*. Jak wskazują autorzy badania zmiana nachylenia krzywej (ang. *slope*) TKV w 24 mies. badania *TEMPO 4:4* względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 4:4* wynosiła 6,16% na rok.

Stosowanie tolwaptanu przez 36 miesięcy badania *TEMPO 3:4* było związane z istotnie statystycznie mniejszym **ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD** w populacji ogólnej (o 13%), a także u chorych ze stadium 3. PChN (o 29%), względem BSC. W badaniu *TEMPO 3:4* **pogorszenie czynności nerek** w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem funkcji nerek było istotnie statystycznie mniejsze o około 61% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z **istotnym klinicznie bólem nerek** także było istotnie statystycznie mniejsze o około 36% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej. W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano również ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z **nasileniem nadciśnienia** i zdarzeń związanych z **nasileniem białkomoczu**, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż, jak wskazują autorzy badania, nadciśnienie występowało u większości chorych już na początku badania, co ogranicza możliwość wykazania potencjalnie korzystnego wpływu tolwaptanu na rozwój lub nasilenie nadciśnienia.

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, a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL). Istotny klinicznie ból nerek w podgrupie chorych w 3. stadium PChN występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 4 i 9). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

W badaniu *TEMPO 3:4* w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w stopień **obniżenia funkcji nerek**. Wykazano, iż 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 $-2,61 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na rok, a w grupie kontrolnej $-3,81 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na rok. Różnica między grupami była według danych przedstawionych przez autorów badania istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL). Analiza w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania także wykazała w większości przypadków korzystny wpływ TOL na czynność nerek. W czasie 36 miesięcy terapii w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowano także istotny statystycznie mniejszy **spadek wartości eGFR** (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej) w populacji ogólnej w grupie leczonej TOL+BSC (zmniejszenie o ok. $2,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok) niż w grupie kontrolnej (zmniejszenie o $3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok). Szacowany efekt leczenia wynosił $0,98 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok (względny efekt leczenia wynosił 26,5%), a różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej odnotowano także dla podgrup chorych w stadium 2. PChN (zmiana o ok. $-2,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok w grupie badanej i o $-3,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok w grupie kontrolnej) oraz w stadium 3. (zmiana o $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok w grupie badanej i o ok. $-5,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na rok w grupie kontrolnej).

W badaniu *TEMPO 4:4* oceniano **zmianę wartości eGFR** po 24 miesiącach terapii w badaniu *TEMPO 4:4* względem wartości początkowej w badaniu *TEMPO 3:4* (tj. po ok. 60 miesiącach leczenia). W grupie u chorych kontynuujących stosowanie TOL całkowita zmiana eGFR wyniosła $-16,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$, a w podgrupie chorych w 2./3. stadium PChN $-17,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania *REPRISE*

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *REPRISE* stanowiła **zmiana eGFR** pomiędzy wartością początkową a wartością ocenioną po zakończeniu terapii. Po 12 miesiącach³ terapii odnotowano znamieną statystycznie różnicę w odniesieniu do rocznej średniej zmiany eGFR pomiędzy grupą stosującą TOL+BSC a grupą otrzymującą PLC+BSC (odpowiednio $-2,34$

³ czas trwania fazy podwójnie zaślepionej

ml/min/1,73 m² vs -3,61 ml/min/1,73 m²). Różnica wynosiła zatem 1,27 ml/min/1,73 m² (co odpowiada 35-procentowej zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku) i na podstawie informacji zamieszczonych przez autorów badania wnioskuje się, że była istotna statystycznie na korzyść tolwaptanu. Wynik ten jest bardzo podobny to wielkości efektu uzyskanego w badaniu głównym *TEMPO 3:4*. Wyższość interwencji badanej nad grupą kontrolną potwierdzono również w przeprowadzonych przez autorów analizach wrażliwości. Istotny statystycznie korzystny wpływ TOL+BSC względem PLC+BSC odnotowano m.in. dla podgrupy chorych w 3a i 3b stadium PChN, a więc u chorych z populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy. Dla podgrupy chorych w stadium 2. PChN różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, jednakże należy mieć na uwadze względnie niewielką liczebność tej podgrupy chorych w badaniu względem populacji ogólnej. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – **spadku zmiany eGFR**.

Ocena skuteczności TOL na podstawie rejestru *Bern ADPKD*

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Andereg 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 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. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej) tylko w przypadku domeny funkcjonowania fizycznego. 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.

Po 12 miesiącach obserwacji mediana zmiany parametrów moczu względem wartości początkowych dla większości ocenianych wartości była większa w grupie stosującej TOL niż w grupie bez terapii 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. Zarówno w analizie nieskorygowanej, jak i wielowymiarowej, wykazano że leczenie tolwaptanem było istotnie związane m.in. z niższym względnym współczynnikiem przesylenia szczawianem wapnia, bruszytem i kwasem moczowym i większą objętością moczu. 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.

Ocena bezpieczeństwa TOL na podstawie badań *TEMPO 3:4*, *TEMPO 4:4* oraz *REPRISE*

W analizowanych badaniach **zgon** odnotowano w badaniu *TEMPO 4:4* (4 zgony po przerwaniu stosowania interwencji badanej) oraz w badaniu *REPRISE* (1 zgon w wyniku wypadku komunikacyjnego w grupie PLC+BSC). W badaniu *TEMPO 3:4* w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych nie odnotowano przypadków zgonu w żadnej z grup.

W badaniu *TEMPO 3:4* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu **ciężkich zdarzeń niepożądanych** w populacji ogólnej, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi, które raportowano nieznacznie częściej w grupie TOL+BSC niż w grupie PLC+BSC. W badaniu *TEMPO 4:4* co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 16% chorych kontynuujących stosowanie tolwaptanu (a więc ze zbliżoną częstością jak w czasie 36 miesięcy trwania badania *TEMPO 3:4*, w którym ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie TOL wystąpiły u około 18% chorych). Po 12 miesiącach stosowania TOL w badaniu *REPRISE* wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego doświadczyło 12,5% chorych w grupie TOL+BSC i 8,8% chorych w grupie PLC+BSC w populacji ogólnej (różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej). W grupie badanej istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby, podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych i podwyższeniem aktywności AIAT. W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowywano ze zbliżoną częstością w grupie TOL+BSC i PLC+BSC. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu istotnie statystycznie częściej

występowały w grupie TOL+BSC, zarówno w populacji ogółem, jak i u chorych ze stadium 2. i 3. PChN. W badaniu *TEMPO 4:4* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u ok. 93% chorych kontynuujących stosowanie TOL (a więc ze zbliżoną częstością jak u chorych stosujących TOL w badaniu *TEMPO 3:4*, w którym odnotowano je u około 98% chorych), a u ok. 5% chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania uczestnictwa chorych w badaniu. W badaniu *REPRISE* zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych, zarówno w grupie badanej (ok. 85%), jak i kontrolnej (ok. 82%). Większość zdarzeń określono jednak jako zdarzenia o stopniu nasilenia „innym niż ciężkie”.

W badaniu *TEMPO 3:4* zakażenia dróg moczowych (w populacji ogólnej oraz u chorych w 3. stadium PChN), zakażenie torbieli nerki, hiperglikemię, ból pleców, ból nerki (w populacji ogólnej i u chorych w 3. stadium PChN), krwimocz, gorączkę odnotowano istotnie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej. Natomiast m.in. nadmierne pragnienie, hiperurykemię, hipernatremię, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby prowadzące do przerwania udziału w badaniu, wielomocz oraz wielomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu, nokturie, częstomocz oraz częstomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu, pragnienie i zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym stężeniem sodu i kwasu moczowego odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej. W przypadku nowotworów złośliwych, odwodnienia, jaskry, nadciśnienia, torbieli wątroby, niewydolności wątroby, bólu nerki i pragnienia prowadzących do przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby lub zaburzeniami w wynikach parametrów laboratoryjnych prowadzących do przerwania udziału w badaniu nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *TEMPO 4:4* u chorych najczęściej występowało pragnienie, wielomocz oraz nadciśnienie. W badaniu *REPRISE* istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych TOL niż w grupie PLC+BSC występowało pragnienie, a także nadmierne pragnienie, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby, wielomocz, nokturia, podwyższona aktywność AIAT i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Według danych przedstawionych w dokumentach odnalezionych m.in. na stronie EMA i FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), stosowanie tolwaptanu potencjalnie może być związane z wystąpieniem m.in. następujących działań niepożądanych: idiosynkratyczne

toksyczne działanie na wątrobę, działania niepożądane związane z utratą wody (takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz), odwodnienie, utrudnienie odpływu moczu, nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy, reakcja anafilaktyczna i zwiększenie stężenia kwasu moczowego. W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc® a następnie monitorowanie aktywności transaminaz w trakcie leczenia. Niezmiernie ważne jest także, aby chorzy stosujący tolwaptan mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U chorych przyjmujących tolwaptan należy również monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane u chorych stosujących tolwaptan, zgłoszone w analizowanych badaniach wynikają z utraty wody (pragnienie, wielomocz, częstomocz i suchość w ustach). Należy jednak podkreślić, iż **zdarzenia te mogą być kontrolowane i monitorowane u większości chorych**. Producent leku zamieścił odpowiednie informacje w ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) odnoszące się do powyższych zdarzeń niepożądanych oraz w ulotce dla chorego, aby ograniczyć zagrożenia.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[REDACTED]

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono w raporcie także na podstawie danych z dokumentów *EMA 2018* i *EMA 2015*. W dokumentach tych wskazano, iż tolwaptan istotnie klinicznie wpływa na spowolnienie upośledzenia czynności nerek u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Biorąc pod uwagę rzadkie występowanie ADPKD, ciężki przebieg choroby i brak innych terapii, stosunek korzyści do ryzyka w uzgodnionym wskazaniu, można uznać za pozytywny. W dokumentach tych wskazano także iż **zapisy wskazane w ChPL oraz wymagania planu zarządzania ryzykiem są odpowiednie, aby ograniczyć zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane ze**

stosowaniem tolwaptanu. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stwierdził, że najczęstsze działania niepożądane leku są możliwe do kontrolowania, a **podmiot odpowiedzialny podjął wszelkie działania w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności.**

WNIOSKI

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest chorobą upośledzającą, powodującą silny ból i zagrażającą życiu chorego. Zaburzone funkcjonowanie nerek wpływa na życie rodzinne, funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczno-ekonomiczne chorych oraz ich pracę zawodową. **Objawy choroby w sposób znaczący wpływają na jakość życia chorych.**

Podstawę leczenia ADPKD w Polsce stanowi obecnie jedynie leczenie objawowe. Z uwagi na brak dostępu do skutecznej aktywnej terapii, u chorych na ADPKD **istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna** odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce opcji terapeutycznej wpływającej na spowolnienie postępu choroby, która zapobiegałaby powstawaniu torbieli w nerkach, albo przynajmniej wzrostowi tych, które już są w nich obecne. Taka terapia prawdopodobnie uchroniłby chorych przed szybką progresją PChN oraz umożliwiłaby odsunięcie w czasie konieczności wprowadzenia terapii nerkozastępczej.

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Jinarc® (tolwaptan). Blokując receptory wazopresyny w nerkach, lek Jinarc® może obniżyć proliferację komórek, spowolnić powstawanie torbieli i pogorszenie funkcjonowania nerek a tym samym spowolnić postęp choroby. **Tolwaptan wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym obecnie stosowane jest jedynie leczenie objawowe i od dawna wskazuje się na istnienie znaczącej niezaspokojonej potrzeby klinicznej.** Przedstawione w raporcie wyniki badań klinicznych wskazują, iż produkt leczniczy Jinarc® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Ogólnie wybór punktów końcowych w badaniach analizowanych w ramach raportu należy uznać za prawidłowy. W szczególności uważa się, że wybór głównego punktu końcowego w badaniu *TEMPO 3:4* jest dobrze poparty argumentami klinicznymi i literaturą. Tym bardziej, że jak podkreślono w opinii EMA, inne punkty końcowe, takie jak te związane z

początkiem schyłkowej niewydolności nerek lub zgonem z jakiegokolwiek przyczyny, wymagałyby włączenia do badania znacznie większej liczby chorych niż jest to możliwe w tym przypadku (ADPKD jest chorobą rzadką) i prowadzenia niepraktycznie długotrwałych badań klinicznych.

Należy podkreślić iż, w opinii EMA badanie *TEMPO 3:4* było dobrze zaprojektowane i odpowiednio przeprowadzone. **Wysoki poziom istotności statystycznej wyników, brak oczywistych błędów systematycznych w badaniu, dodatkowo przeprowadzone analizy w podgrupach oraz zaobserwowana wielkość efektu leczenia odnosząca się do pierwszorzędowego punktu końcowego ma, w opinii EMA, szczególne znaczenie kliniczne.** W odniesieniu do badania *REPRISE* również nie zidentyfikowano w opinii EMA kwestii problematycznych w zakresie projektu oraz sposobu prowadzenia badania, jak również analizy uzyskanych danych.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, uznano iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10⁴: Q 61.2) produktu leczniczego Jinarc®, stosowanego w celu spowolnienia powstawania 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.

⁴ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Jinarc® (TOL, tolwaptan) stosowanego w celu spowolnienia powstawania 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, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.1

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;

-
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [APD], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
 - Embase (przez Ovid),
 - The Cochrane Library.
-

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa dla tolwaptanu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports⁵ (europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)) oraz URPLWMiPB.

Stronę EMA przeszukano również w celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu (uzupełniających danych do badań włączonych).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2020].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek) oraz interwencji badanej (tolwaptan). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i możliwości włączenia abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla tolwaptanu stosowanego w leczeniu autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku. Dodatkowo w przypadku bazy *The U.S. National Institutes of Health* w strategii zastosowano zapytanie dotyczące populacji docelowej w celu zwiększenia czułości wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.</p> <p>Komentarz: w przypadku, gdy w badaniu uczestniczyć będzie populacja szersza niż docelowa, badanie zostanie włączone do analizy tylko jeśli chorzy z populacji docelowej będą stanowili większość ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniu.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, badania w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska ⁶
Interwencja	<p><u>Tolwaptan</u></p> <p>Zgodnie z <i>ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) Jinarc®</i>, produkt leczniczy Jinarc® należy podawać dwa razy na dobę w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg lub 90 mg + 30 mg. Dawkę poranną należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Drugą dawkę można przyjmować razem z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przy stosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobową wynosi, odpowiednio, 60, 90 lub 120 mg.</p> <p><i>Stopniowe dostosowanie dawki</i></p> <p>Dawka początkowa wynosi 60 mg tolwaptanu na dobę stosowanego w schemacie dawek podzielonych 45 mg</p>	Inna niż wymieniona.

⁶Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	+ 15 mg (45 mg po przebudzeniu i przed śniadaniem oraz 15 mg 8 godzin później). Tę dawkę początkową należy zwiększyć do 90 mg tolwaptanu (w schemacie dawek podzielonych 60 mg + 30 mg) na dobę, a następnie do docelowej dawki 120 mg tolwaptanu na dobę w schemacie podzielonym (90 mg + 30 mg), jeśli jest tolerowana, z zachowaniem co najmniej tygodniowych odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. <u>Sposób podawania</u> Podanie doustne. Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.	
Komparatory ⁷	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w ramach którego stosuje się leczenie zachowawcze (objawowe), m.in. leki przeciwbólowe, leki hipotensyjne, antybiotyki.	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> parametry związane z funkcjami nerek (np. całkowita objętość nerek, szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego, klirens kreatyniny, białkomocz/albuminuria, stadium zaawansowania PChN (przewlekła choroba nerek) czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek); objawy i powikłania choroby (np. krwimocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe); punkty raportowane przez chorych (tj. stopień nasilenia bólu); profil bezpieczeństwa (zgon, działania i zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Komentarz: ocena systematyczności przeglądu na podstawie kryteriów Cook – konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	

⁷ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁸)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne, analizy <i>post-hoc</i> . Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u> Komentarz: Analizy <i>post-hoc</i> będą włączane tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> parametry związane z funkcjami nerek (np. całkowita objętość nerek, szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego, klirens kreatyniny, białkomocz/albuminuria, stadium zaawansowania PChN czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek); objawy i powikłania choroby (np. krwimocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe); punkty raportowane przez chorych (tj. stopień nasilenia bólu); profil bezpieczeństwa (zgon, działania i zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 487 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 105 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 158 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

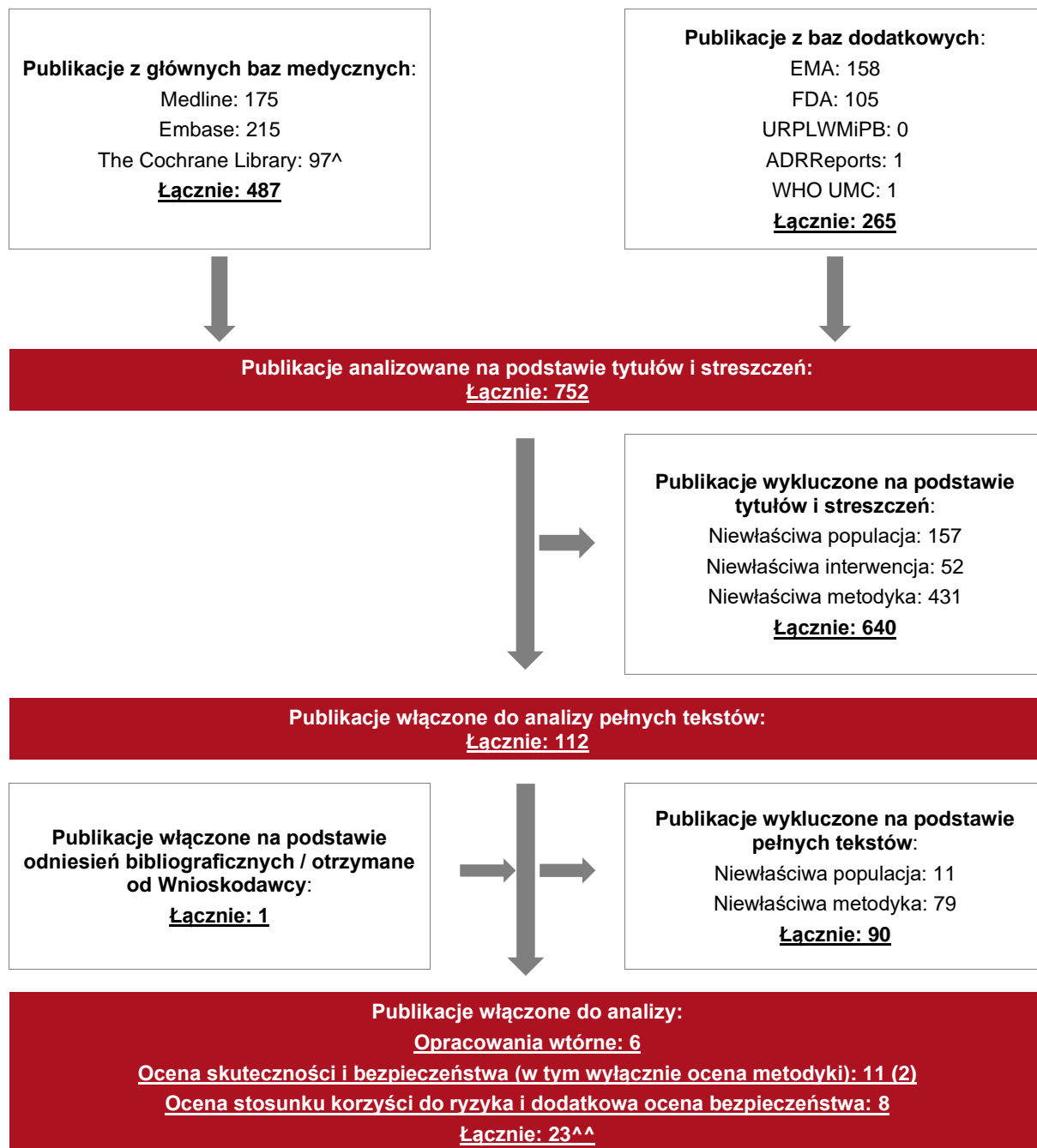
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramie PRISMA⁹ (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

⁹preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL¹⁰ (93)

^^dokumenty EMA 2015 i EMA 2018 uwzględniono zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

¹⁰ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Xie 2020, Blair 2019, Blair 2015, Bolignano 2015, Santoro 2015, Baur 2014*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym tolwaptanu) w leczeniu chorych na autosomalną dominującą postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek. Wnioski autorów włączonych przeglądów systematycznych dotyczące interwencji badanej są spójne – stosowanie tolwaptanu korzystnie wpływa m.in. na spowolnienie zwiększania TKV (całkowita objętość nerek) i pogorszenia czynności nerek. Lek ten wpływa także korzystnie na zmniejszenie nasilenia bólu nerek. Pomimo że stosowanie TOL wymaga ostrożnej oceny stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia ze względu na odnotowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z utratą wody oraz wzrostem stężenia aminotransferaz, według obecnie dostępnych danych sugeruje się, że tolwaptan stanowi nową obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na ADPKD (autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek).

Do analizy zostały włączone dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą (*Xie 2020, Bolignano 2015*) oraz cztery przeglądy systematyczne bez metaanalizy (*Blair 2019, Blair 2015, Santoro 2015, Baur 2014*). Wszystkie z analizowanych przeglądów spełniały 4 z 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Dokonana za pomocą skali AMSTAR 2 ocena włączonych do analizy przeglądów systematycznych wykazała, że 5 z nich (*Xie 2020, Blair 2019, Blair 2015, Santoro 2015, Baur 2014*) były bardzo niskiej jakości oraz 1 (*Bolignano 2015*) był przeglądem o niskiej jakości. Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w styczniu 2019 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *TEMPO 3:4* (publikacja *Torres 2012*), w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TOL względem BSC¹¹ w populacji dorosłych chorych na ADPKD. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *TEMPO 3:4* z dokumentu *EMA 2015*.

Okres obserwacji w badaniu *TEMPO 3:4* wynosił 36 miesięcy. W badaniu *TEMPO 3:4* uczestniczyli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3., a więc populacja uczestnicząca w badaniu obejmowała szerszą grupę chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Należy jednak podkreślić, iż chorzy z populacji docelowej stanowili większość ogólnej populacji chorych z badania (około 66% chorych z grupy badanej i około 64% chorych z grupy kontrolnej). Ponadto 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.

Oprócz badania *TEMPO 3:4* w raporcie uwzględniono także wyniki z jego fazy przedłużonej, tj. z otwartego badania *TEMPO 4:4* (publikacja *Torres 2018*). Na jego podstawie możliwe było przedstawienie długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TOL, gdyż łączny czas ekspozycji chorych na interwencję badaną (po uwzględnieniu 36 miesięcy okresu obserwacji badania *TEMPO 3:4* i 24 miesięcy w badaniu *TEMPO 4:4*) wynosił około 60 miesięcy. W badaniu *TEMPO 4:4* wyróżniono dwie grupy chorych: TOL→TOL (chorzy, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie TOL, tj. stosujący TOL zarówno w badaniu *TEMPO 3:4*, jak i w badaniu *TEMPO 4:4*, w publikacji określani jako *early-treated*) oraz PLC→TOL (chorzy, którzy później

¹¹ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

rozpoczęli leczenie TOL, tj. w badaniu *TEMPO 3:4* otrzymywali PLC, a TOL dopiero w przedłużonej fazie badania, w publikacji określani jako *delayed*). W ramach raportu uwzględniono z badania *TEMPO 4:4* jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie TOL (grupa TOL→TOL).

Ponadto w czasie przeglądu zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *REPRISE* (publikacja *Torres 2017*), w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOL względem BSC¹². Populację chorych uczestniczącą w tym badaniu stanowili chorzy na ADPKD, u których występowała zaawansowana postać PChN, tj. od stadium 2. do późnego stadium 4. Podobnie jak w przypadku badania *TEMPO 3:4* chorzy z populacji docelowej uczestniczący w badaniu *REPRISE* stanowili większość chorych z populacji ogólnej (w badaniu *REPRISE* odsetek chorych w 2., 3a i 3b stadium PChN względem populacji ogólnej wyniósł odpowiednio: 4,7% (TOL) i 5,7% (PLC); 30,6% (TOL) i 29,5% (PLC); 44,4% (TOL) i 46,1% (PLC). Co więcej, wyniki dla pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego przedstawiono w raporcie zarówno dla populacji ogólnej, jak i z uwzględnieniem podgrup chorych wyodrębnionych według stadiów zaawansowania PChN, co umożliwiło przedstawienie oceny skuteczności w populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy, tj. u chorych w 2. i 3. stadium PChN. W raporcie uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania *REPRISE* tj. z etapu podwójnie zaślepionego, który trwał 12 miesięcy lub z dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu badania trwającego dodatkowe 2 tygodnie. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *REPRISE* z publikacji *EMA 2018*.

W raporcie uwzględniono także wyniki z obserwacyjnego, prospektywnego rejestru *Bern ADPKD*. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Anderegg 2020*, w której analizowano wyniki dotyczące wpływu porównywanych terapii (TOL+BSC vs brak TOL+BSC) na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych oraz dane przedstawione w publikacji *Bargagli 2020* w której oceniano wpływ TOL na profil ryzyka litogennego w moczu u chorych z ADPKD. Populację chorych analizowaną w tym rejestrze stanowili chorzy na ADPKD, u

¹² W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

których występowała postać PChN w stadium od 1. do stadium 5. Podobnie jak w przypadku włączonych badań eksperymentalnych chorzy w stadium 2. lub 3. stanowili jednak większość chorych z populacji ogólnej. We włączonych publikacjach przedstawiono dane dla 12 miesięcy obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

Tabela 2.
Wstępna charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
TEMPO 3:4 (Torres 2012, Torres 2016, Grantham 2017, EMA 2015)	RCT ¹³ , podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority.</i>	Jadad:5/5	36 mies.	Dorośli chorzy na ADPKD z PChN w stadium od 1. do 3.	Grupa TOL+BSC: N=961 Grupa PLC+BSC ¹⁴ : N=484	TOL: Chorzy rozpoczęli leczenie, przyjmując poranne i popołudniowe dawki tolwaptanu odpowiednio 45 mg i 15 mg, w drugim tygodniu dawki te wzrosły do 60 mg i 30 mg, natomiast w trzecim tyg. dawki te wynosiły odpowiednio 90 mg i 30 mg. Poranną dawkę podawano po przebudzeniu, a popołudniową ok. 9 godz. później	PLC
						Leczenie wspomagające: unikano stosowania leków moczopędnych i leków hamujących aktywność enzymu CYP3A4 cytochromu P-450. Zalecano picie wody. W ramach obecnego leczenia stosowano blokery receptora angiotensyny, inhibitory ACE (konwertaza angiotensyny) i/lub ARB (wskaźnik albumina/kreatynina), blokery kanałów wapniowych.	

¹³ randomizowane badanie kliniczne

¹⁴ w badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
TEMPO 4:4* (Torres 2018, Torres 2017a ¹⁵)	Przedłużenie badania <i>TEMPO 3:4</i> Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowania hipotezy: n/d ¹⁶	NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	24 mies. (po uwzględnieniu okresu obserwacji badania <i>TEMPO 3:4</i> łączny okres obserwacji wynosił 60 miesięcy)	Dorośli chorzy na ADPKD, którzy ukończyli badanie <i>TEMPO 3:4</i> w czasie 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania <i>TEMPO 4:4</i>	Grupa TOL→TOL: N=557 Grupa PLC→TOL: N=314	TOL w dawce podzielonej wynoszącej 45 i 15 mg, 60 i 30 mg lub 90 i 30 mg, podawany doustnie odpowiednio po przebudzeniu i ok. 9 godzin później	n/d
						<p>Leczenie wspomagające: leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny. W badaniu nie zalecano stosowania leków moczopędnych i leków hamujących enzym CYP3A4 cytochromu P-450.</p> <p>Należy przypuszczać, że leczenie wspomagające było identyczne jak w badaniu <i>TEMPO 3:4</i>, ponieważ badanie <i>TEMPO 4:4</i> (publikacja Torres 2018) stanowi jego przedłużenie.</p>	
REPRISE** (Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018) ¹⁷	RCT, podwójnie zaślepione Klasyfikacja AOTMiT: IIa Podejście do testowanej	Jadad: 5/5	Łącznie 15 mies. (w tym 8 tyg. prerandomizacji, 12 mies. fazy podwójnie)	Dorośli chorzy na ADPKD w zaawansowanym stadium PChN (od stadium 2. do późnego stadium 4.)	Grupa TOL+BSC: N=683	<u>TOL</u> ¹⁹ : Chorzy przyjmowali TOL 2 razy dziennie (rano i po południu) w dawkach wynoszących odpowiednio:	<u>PLC</u> ²⁰ : Chorzy przyjmowali PLC 2 razy dziennie (rano i po południu) w dawkach

¹⁵ publikację Torres 2017a uwzględniono jedynie w opisie metodyki badania

¹⁶ w badaniu wykonano porównanie wczesne leczenie tolwaptanem vs opóźnione leczenie tolwaptanem, testowano dla tego porównania hipotezę *superiority* i *non-inferiority*

¹⁷ publikację Torres 2017b uwzględniono jedynie w opisie metodyki badania

¹⁹ przedstawiono dane dotyczące fazy podwójnie zaślepionej

²⁰ przedstawiono dane dotyczące fazy podwójnie zaślepionej

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	hipotezy: <i>superiority</i>		zaślepionej i dodatkowo 2-tyg. okres obserwacji po zakończeniu leczenia)		Grupa PLC+BSC ¹⁸ : N=687	<ul style="list-style-type: none"> 90 mg i 30 mg; 60 mg i 30 mg; 45 mg i 15 mg lub mniej. 	wynoszących odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> 90 mg i 30 mg; 60 mg i 30 mg; 45 mg i 15 mg lub mniej.
						<p>Leczenie wspomagające: uczestniczący w badaniu mogli stosować inhibitor RAAS (układ renina-angiotensyna-aldosteron). Chorym zalecano wypijanie co najmniej 2-3 l płynów dziennie. U chorych z nadciśnieniem lub chorobą nerek w wywiadzie lub predyspozycjami do nich zalecano wprowadzenie ograniczeń w diecie (redukcja spożycia chlorku sodu oraz produktów zawierających kofeinę). Zażywanie leków moczopędnych było niedozwolone.</p>	
Rejestr Bern ADPKD (Anderegg 2020, Bargagli 2020)	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIB	<u>Skala NOS wersja dla badań kohortowych:</u> Dobór próby: ** Porównywalność: **	12 mies.	Dorośli chorzy na ADPKD z PChN w stadium od 1. do 5.	<u>TOL+BSC</u> N=30/38 (zależnie od publikacji)	<u>TOL</u> Leczenie rozpoczynano od najniższej dawki podzielonej wynoszącej 45/15 mg i zwiększano ją w odstępach miesięcznych do dawki 60/30 mg i ostatecznie	Brak TOL

¹⁸ w badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Punkt końcowy: ***;			<u>Brak TOL+BSC</u> N=68/87 (zależnie od publikacji)	do 90/30 mg, zgodnie z tolerancją przez chorego.	
						Stosowano m.in. inhibitory ACE lub sartany, blokery kanału wapniowego, beta-blokery, diuretyki	

*w analizie wyników z badania *TEMPO 4:4* uwzględniono jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie TOL (tj. *early-treated*). Nie przedstawiano danych dla grupy chorych, która zmieniła terapię PLC na TOL (PLC→TOL) oraz danych z badania *TEMPO 3:4*. W niniejszej analizie nie uwzględniono w związku z tym różnic w efekcie leczenia między grupą, która wcześniej otrzymała leczenie tolwaptanem (ang. *early*) a grupą, która otrzymała je później (ang. *delayed*).

**w raporcie uwzględniono z badania *REPRISE* jedynie dane dla podwójnie zaślepionego okresu leczenia

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 3.8.

Punkty końcowe z badań włączonych do analizy, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 7.6.

Skuteczność interwencji względem komparatora **oceniono we włączonych badaniach za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych**. W badaniu *TEMPO 3:4* jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano parametry związane z całkowitą objętością nerek. Jak wskazano w zaleceniach *SWGIKD 2014* i *KHA-CARI 2016*, u chorych na ADPKD całkowita objętość nerek jest dobrym czynnikiem predykcyjnym w ocenie progresji choroby nerek i powinna być oceniana w badaniach klinicznych jako surogatowy wskaźnik odpowiedzi na leczenie [SWGIKD 2014, KHA-CARI 2016]. Stanowisko to jest zgodne z opinią EMA, według której wykazano na podstawie badań klinicznych, że **TKV jest wiarygodnym prognostycznym biomarkerem stosowanym w cenie progresji choroby u chorych na ADPKD** [EMA 2015a].

EMA uzasadnia wybór TKV jako pierwszorzędowego punktu końcowego następującymi argumentami:

- TKV jest czynnikiem predykcyjnym wzrostu nerek, a inne punkty końcowe (ból nerek, krwiomocz, nadciśnienie) nie dostarczają informacji związanych z przewidywanym wpływem tolwaptanu na wzrost nerek;
 - zastosowanie punktów końcowych związanych z rozwojem schyłkowej niewydolności nerek (na przykład czas do osiągnięcia 3. stadium PChN, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, terapia nerkozastępcza, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny) jest nieuzasadnione w przypadku chorób rzadkich, ponieważ ocena wymienionych punktów końcowych wymagałyby większej liczby chorych oraz dłuższego czasu trwania badania;
 - wolniejsze tempo pogorszenia eGFR, jego zmienność i zakłócenie kompensacyjnej hiperfiltracji we wczesnych stadiach choroby;
 - dane literaturowe potwierdzają, że TKV stanowi marker progresji ADPKD [EMA 2015].
-

W badaniach włączonych do raportu analizowano także inne, zalecane m.in. przez EMA punkty końcowe np. parametr eGFR i nasilenie białkomoczu. Zgodnie z zaleceniami EMA w praktyce korzysta się z obliczonych wartości eGFR, ze względu na kosztowność i niepraktyczność wykonania pomiaru GFR (wymaga dokonania dobowej zbiórki moczu). Białkomocz odnotowywany jest u około 25% dorosłych chorych z ADPKD i wiąże się z większą TKV, szybszym spadkiem czynności nerek i wcześniejszym początkiem schyłkowej niewydolności nerek [EMA 2016, KDIGO 2015]. W badaniach włączonych do analizy oceniano także inne istotne klinicznie w odniesieniu do objawów autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek punkty końcowe tj. nasilenie bólu, nadciśnienie czy zmęczenie.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 i REPRISE

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
TKV				
Roczny wskaźnik zwiększenia TKV	TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015, Torres 2016)	W badaniu TEMPO 3:4 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena rocznego wskaźnika zwiększenia całkowitej objętości nerek (TKV). Wskaźnik zmiany TKV wyznaczono jako zmianę wartości początkowej u chorych zrandomizowanych do leczenia TOL względem zmiany uzyskanej w grupie PLC. TKV obliczano jako sumę całkowitej objętości dwóch nerek, którą znormalizowano do wartości procentowej. Ze względu na indywidualny schemat zwiększania dawki TOL, wyniki dla wszystkich schematów dawkowania TOL zostały zsumowane. Wartość TKV wyznaczono metodą obrazowania MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).	Im mniejszy roczny wskaźnik zwiększenia TKV tym większa skuteczność leczenia.	Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany TKV. W dokumencie wydanym przez CADTH (kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) wskazano, iż około 50% mniejsze zwiększenie rocznego spadku TKV w grupie badanej w porównaniu z placebo jest znaczącym efektem i prawdopodobnie jest istotne klinicznie [CADTH 2016]. Jak wskazano w zaleceniach SWGIKD 2014 i KHA-CARI 2016, u chorych na ADPKD całkowita objętość nerek jest dobrym czynnikiem predykcyjnym w ocenie progresji choroby nerek i powinna być oceniana w badaniach klinicznych jako surogatowy wskaźnik odpowiedzi na leczenie [SWGIKD 2014, KHA-CARI 2016]. TKV jest dokładnym oszacowaniem obciążenia nerek przez torbiele i wiąże się z nasileniem bólu, nadciśnieniem, krwimoczem, białkomoczem lub albuminurią oraz utratą czynności nerek. TKV rośnie wykładniczo u praktycznie każdego chorego z ADPKD, średnio o 5-
Zmiana TKV	TEMPO 3:4 (EMA 2015, Torres 2012, Torres 2016)	Zmianę TKV w badaniu TEMPO 3:4 względem wartości początkowych przedstawiono za pomocą metody MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym) w ramach analizy wrażliwości.	Im mniejsza zmiana (wzrost) TKV względem wartości początkowych tym większa skuteczność leczenia.	
	TEMPO 4:4 (Torres 2018)	Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu TEMPO 4:4 stanowiła zmiana wartości TKV w 24 mies. obserwacji w badaniu TEMPO 4:4 względem wartości początkowej odnotowanej w badaniu TEMPO 3:4, obliczona metodą MMRM.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nachylenie krzywej (ang. <i>slope</i>) TKV	<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>TEMPO 4:4</i> mierzono względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania <i>TEMPO 4:4</i> . Wartość wyrażono jako zmianę procentową na rok.	Im mniejsza zmiana (wzrost) TKV względem wartości początkowych tym większa skuteczność leczenia.	6% rocznie u dorosłych. Podwyższony TKV, szczególnie w połączeniu z wiekiem i obniżoną czynnością nerek, pozwala na identyfikację chorych, którzy są narażeni na rozwój schyłkowej niewydolności nerek [KDIGO 2015]. Konsorcjum CRISP wskazało, że TKV skorygowane o wysokość ciała jest odwrotnie skorelowane z eGFR (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej) oraz potencjalnie stanowi czynnik predykcyjny rozwoju 3. stadium PChN [CADTH 2016]. Na podstawie badań klinicznych wykazano, że TKV jest wiarygodnym prognostycznym biomarkerem stosowanym w cenie chorych na ADPKD [EMA 2015a].
Progresja kliniczna				
Zdarzenia związane z progresją ADPKD	<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012, EMA 2015)	W badaniu <i>TEMPO 3:4</i> drugorzędowy złożony punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia następujących zdarzeń związanych z progresją kliniczną (w ocenie badacza): <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie czynności nerek; • istotny klinicznie ból nerek; • nasilenie nadciśnienia; • nasilenie białkomoczu. Definicje poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego przedstawiono poniżej. W badaniu analizowano ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD i czas do	Im mniejsza częstość występowania zdarzeń związanych z progresją ADPKD tym większa skuteczność leczenia.	Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku, jednak te punkty końcowe dotyczą progresji klinicznej choroby, dlatego w opinii analityków, powinny być rozpatrywane jako istotne klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z ADPKD.		
Pogorszenie czynności nerek	TEMPO 3:4 (Torres 2012, Torres 2016)	Pogorszenie czynności nerek definiowano jako utrzymujące się (powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie) 25%-we zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia [od zakończenia dostosowywania dawki do ostatniej wizyty w trakcie stosowania produktu leczniczego].		Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku, jednak pogorszenie czynności nerek w opinii analityków, powinno być rozpatrywane jako istotny klinicznie pkt końcowy.
Istotny klinicznie ból nerek		Istotny klinicznie ból nerek definiowano jako konieczność wydania zwolnienia lekarskiego, zastosowania leków przeciwbólowych ostatniego rzutu, narkotycznych leków przeciwbólowych oraz interwencji radiologicznej lub chirurgicznej mającej na celu leczenie bólu nocycetywnego.		Kryteria wskazujące jakie nasilenie bólu należy uznać za istotne klinicznie przedstawiono w definicji tego punktu końcowego.
Nasilenie nadciśnienia	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Nasilenie nadciśnienia definiowano jako zmiany w wartościach ciśnienia krwi zgodnie z definicją wskazaną w protokole badania lub pogorszenie nadciśnienia wymagające zwiększenia dawki leków obniżających ciśnienie krwi.		Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednak występowanie nadciśnienia tętniczego u chorych z ADPKD jest związane z postępującym powiększaniem nerek i jest znaczącym, niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby prowadzącym do ESRD (schyłkowa niewydolność nerek) u chorych z ADPKD, a także przyczynia się do zwiększonej śmiertelności, dlatego punkty końcowe związane z nadciśnieniem należy uznać za istotne klinicznie [Chapman 2010].
Nasilenie białkomoczu		Nasilenie białkomoczu definiowano zgodnie z kategoriami określonymi dla płci wg protokołu badania.		Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Białkomoczu (> 300 mg/dobę), występuje u około 25% dorosłych chorych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>z ADPKD. Wiąże się z większym TKV, szybszym spadkiem czynności nerek i wcześniejszym początkiem schyłkowej niewydolności nerek. Białkomocz należy oceniać na podstawie stosunku albuminy do kreatyniny (preferowane, szczególnie przy niższych poziomach białkomoczu) lub białka do kreatyniny [EMA 2016, KDIGO 2015].</p> <p>Nasilenie białkomoczu jest skorelowane z progresją choroby, dlatego parametr ten stanowi klinicznie istotny, zastępczy punkt końcowy [Hartung 2016]</p>
Ocena funkcji nerek				
Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy	TEMPO 3:4 (EMA 2015, Torres 2012)	<p>W badaniu TEMPO 3:4 w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano stopień obniżenia funkcji nerek.</p> <p>W badaniu analizowano zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia, tj. od zakończenia dostosowywania dawki do 36. miesiąca.</p>	Im mniejsza zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy krwi tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W celu oceny funkcji nerek, w badaniach często ocenia się także stężenie kreatyniny w surowicy. Pomiar ten jest swoistym laboratoryjnym surogatem oceny klirensu nerkowego, pozwala na obliczenie eGFR.</p> <p>Oszacowanie eGRF na podstawie stężenia kreatyniny jest bardziej preferowane niż na podstawie cystatyny C ze względu na lepszą charakterystykę tego pierwszego parametru [Badve 2016, Dobrek 2016, EMA 2016].</p> <p>Według FDA podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy odpowiada 57% spadkowi eGRF obliczanego wg wzoru CKD-EPI (w ramach współpracy</p>
Stężenie kreatyniny	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	<p>W badaniu analizowano średnie stężenie kreatyniny w surowicy po 36 miesiącach terapii.</p> <p>Stężenie kreatyniny w surowicy krwi mierzono za pomocą standaryzowanej według IDMS (technika spektrometrii mas rozcieńczenia izotopowego) metody enzymatycznej, a wynik podawano z dokładnością do dwóch miejsc dziesiętnych.</p>	Im niższe stężenie kreatyniny w surowicy krwi tym większa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				dotyczącej epidemiologii PChN) oraz stanowi zastępczy punkt końcowy rozwoju niewydolności nerek [Hartung 2016].
Stadium PChN	TEMPO 3:4 (Torres 2016)	Punkt końcowy odnoszący się do stadium PChN określano jako częstość występowania poszczególnych stadiów PChN po 36 miesiącach terapii.	Im mniejsza częstość występowania zaawansowanych stadiów PChN tym większa skuteczność leczenia.	Stadium PChN odzwierciedla stopień zaawansowania choroby, dlatego ten punkt końcowy uznaje się za istotny klinicznie. Według danych przedstawionych w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek</i> opublikowanych przez EMA w 2016 roku u chorych z PChN należy ocenić czas do wystąpienia ≥ 3 . stadium PChN lub częstość występowania ≥ 3 . stadium PChN [EMA 2016].
Obniżenie eGFR	TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015, Torres 2016)	Obniżenie eGFR wyrażono jako roczny spadek wartości eGFR w okresie od zakończenia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia.	Im mniejsze obniżenie eGFR tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w analizowanym problemie zdrowotnym. Według danych przedstawionych w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek</i> opublikowanych przez EMA w 2016 roku, pierwszorzędowym celem w badaniach klinicznych u chorych z PChN powinna być ocena stopnia zabiegania lub spowolnienia obniżenia funkcji nerek tzn. ocena wskaźnika istotnego klinicznie, stabilnego zmniejszenia GFR.
Zmiana eGFR	TEMPO 4:4 (Torres 2018)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu TEMPO 4:4 – zmianę eGFR wyrażano jako zmianę wartości eGFR po 24 miesiącach terapii w badaniu TEMPO 4:4 względem wartości początkowych odnoszących się do badania TEMPO 3:4.	Im mniejsza zmiana (obniżenie) eGFR tym większa skuteczność leczenia.	
	REPRISE (Torres 2017, EMA 2018)	Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu REPRISE – zmianę eGFR zdefiniowano jako zmianę wartości eGFR po zakończeniu leczenia względem wartości odnotowanych na początku		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		badania. Wartości eGFR uzyskane przed/po zastosowaniu PLC i TOL oszacowano na podstawie średniej z 3 początkowych wartości kreatyniny w surowicy (2 wartości uzyskanych w czasie badań przesiewowych i 1 uzyskanej w fazie rozpoczęcia przyjmowania placebo) oraz na podstawie średniej z 3 kolejnych wartości uzyskanych po zakończeniu rocznego okresu obserwacji.		Zaleca się także ocenę czasu do wystąpienia określonego, uprzednio zdefiniowanego poziomu obniżenia GFR. Pomiar GFR (wskaźnik przesączania kłębuszkowego) w praktyce klinicznej może być trudny. W praktyce korzysta się z obliczonych wartości eGFR, ze względu na kosztowność i niepraktyczność wykonania pomiaru GFR (wymaga dokonania dobowej zbiórki moczu). Najczęściej określa się wartość 50% redukcji eGFR [EMA 2016].
Spadek eGFR	<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>TEMPO 4:4</i> – spadek eGFR w 24. mies. badania <i>TEMPO 4:4</i> mierzono względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania <i>TEMPO 4:4</i> .	Im mniejszy spadek eGFR tym większa skuteczność leczenia.	
Spadek zmiany eGRF	<i>REPRISE</i> (Torres 2017, EMA 2018)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>REPRISE</i> stanowiła ocena zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR we wszystkich zmierzonych punktach czasowych podczas badania. Spadek zmiany eGFR określono na podstawie poszczególnych spadków dla wszystkich chorych z korektą czasu obserwacji i interpolacją dla 1 roku. Analiza ta obejmowała dane uzyskane od wszystkich chorych w obydwu grupach. Analizę przeprowadzono na podstawie wartości stężenia kreatyniny wyznaczonych w czasie fazy rozpoczęcia przyjmowania placebo (ang. <i>run-in</i>) (bez wartości uzyskanych w czasie fazy rozpoczęcia przyjmowania tolwaptanu), 12-miesięcznego okresu podwójnie zaślepionego i okresu obserwacji, w modelu liniowym uwzględniający efekt hemodynamiczny na eGFR w czasie fazy rozpoczęcia przyjmowania TOL i w czasie rocznego okresu obserwacji.	Im mniejszy spadek zmiany eGFR tym większa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena ciśnienia tętniczego				
Zmiana wartości ciśnienia tętniczego	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	W badaniu TEMPO 3:4 mierzono zmianę wartości średniego spoczynkowego ciśnienia tętniczego (MAP) od wartości początkowej do momentu ekspozycji na leczenie przeciw nadciśnieniu zastosowane niezależnie od przyczyny. Punkt ten mierzono podczas każdej z wizyt u wszystkich chorych bez nadciśnienia w chwili rozpoczęcia leczenia tj. u (osób u których skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło <140 mm Hg a rozkurczowe <90 mm Hg i osoby te nie przyjmowały leków obniżających ciśnienie krwi w chwili rozpoczęcia badania).	Im mniejsza zmiana (wzrost) wartości ciśnienia tętniczego tym większa skuteczność leczenia.	Istotność kliniczną punktów końcowych związanych z ciśnieniem tętniczym opisano w niniejszej tabeli powyżej.
Zdarzenia związane z nasileniem nadciśnienia tętniczego	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	U chorych, u których nie odnotowano nadciśnienia tętniczego w chwili rozpoczęcia badania mierzono czas do wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> ciśnienia skurczowego >129 mmHg i/lub ciśnienia rozkurczowego >84 mmHg; ciśnienia skurczowe >139 mmHg i/lub ciśnienia rozkurczowego >89 mmHg; potrzeby zastosowania leków obniżających ciśnienie. 	Im mniejsza liczba zdarzeń związanych z nasileniem nadciśnienia tętniczego tym większa skuteczność leczenia.	
Zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego wyrażono jako odsetek chorych z klinicznie utrzymującym się spadkiem ciśnienia tętniczego prowadzącym do trwałego zmniejszenia leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową, wśród chorych z nadciśnieniem, przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania.	Im wyższy odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego tym wyższa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Inne drugorzędowe punkty końcowe				
Ból nerki	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	W badaniu TEMPO 3:4 mierzono zmianę nasilenia bólu nerek względem wartości początkowych. Ból nerek w ocenie chorego mierzono podczas każdej z wizyt w skali od 0 do 10 pkt. Zmianę nasilenia bólu nerki przedstawiono jako średnie pole powierzchni pod krzywą uzyskaną dla różnicy wartości z oceny początkowej chorego i oceny podczas ostatniej wizyty (lub ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia medycznego lub chirurgicznego).	Im mniejsze nasilenie bólu nerki odczuwane przez chorego, tym większa skuteczność leczenia.	Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku, jednakże występowanie bólu negatywnie wpływa na jakość życia chorych, z tego powodu ten punkt końcowy należy uznać za istotny klinicznie.
μMCP1	TEMPO 3:4 (Grantham 2017)	Stężenie μMCP (białko chemotaktyczne monocytów-1) wyznaczono na podstawie próbek moczu. Stężenie białka uMCP-1 mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) oraz odnoszono do stężenia kreatyniny w moczu (pg/mg). Wartość μMCP1 mierzona u zdrowych osób mieści się w zakresie od 36 do 262 pg/mg.	Im mniejsze stężenie μMCP1 wydalanego z moczem tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany stężenia, jednak μMCP jest markerem uszkodzenia nerek [Grantham 2017], a także może stanowić wskaźnik rozwoju torbieli [Segarra-Medrano 2019]. Z tego powodu, w opinii analityków, ten punkt końcowy należy rozpatrywać jako istotny klinicznie.
Jakość życia				
Kwestionariusz KDQOL-SF	Rejestr Bern ADPKD (Anderegg 2020)	Jakość życia oceniano w chwili rozpoczęcia badania a następnie co roku. Stosowano zwalidowany kwestionariusz KDQOL-SF 1.2 (skrótowy kwestionariusz służący do oceny jakości życia w chorobach nerek). Jest to narzędzie stworzone dla indywidualnych chorych przez firmę RAND. Składa się z 36 pozycji, które obejmują ogólną punktację i ogólną ocenę stanu zdrowia (SF-36), a także 43 pozycje ukierunkowane na chorobę nerek. Kwestionariusz SF-36 składa się z	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia i większą skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. Objawy choroby takie jak silny ból, nawracające zakażenia dróg moczowych, znaczące zmęczenie, niepokój, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w sposób znaczący wpływają negatywnie na jakość życia chorych, dlatego w opinii analityków, ten punkt

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>36 pozycji (pytań), które oceniają 8 podskal związanych ze zdrowiem: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia ról spowodowane problemami ze zdrowiem fizycznym, ograniczenia ról spowodowane problemami ze zdrowiem emocjonalnym, funkcjonowanie społeczne, samopoczucie emocjonalne / zdrowie psychiczne, ból ciała, witalność (energia / zmęczenie) i ogólne postrzeganie zdrowia oraz zawiera 2 podskale podsumowujące: PCS (podskala podsumowująca ocenę zdrowia fizycznego) i MCS (podskala podsumowująca ocenę zdrowia psychicznego).</p> <p>Odpowiedzi były oceniane jako <i>T-score</i>, ze średnią \pm odchyleniem standardowym 50 ± 10 i zakresem od 0 do 100, na podstawie stratyfikowanej wiekowo szwajcarskiej populacji normatywnej ocenianej w latach 2015-2016 (N = 1,209). Elementy ukierunkowane na chorobę nerek obejmują objaw / problemy związane z chorobą nerek, obciążenie chorobą nerek, status zawodowy, funkcje poznawcze, jakość interakcji społecznych, funkcje seksualne, sen, wsparcie społeczne, zadowolenie chorych i ogólny stan zdrowia i zostały ocenione od 0 do 100, z wyższym wynikiem reprezentującym lepszą jakość życia. Jedno pytanie z KDQOL-SF (dotyczące dializy) zostało pominięte, ponieważ chorzy w badaniu nie byli poddawani dializie. KDQOL-SF był wcześniej stosowany w badaniach jakości życia u chorych z PChN niepoddawanych dializie.</p>		<p>końcowy należy rozpatrywać jako istotny klinicznie.</p>
<p>Profil ryzyka litogenego w moczu</p>	<p>Rejestr Bern ADPKD</p>	<p>Standaryzowane analizy krwi i moczu, w tym 24-godzinną zbiórkę moczu, przeprowadzono na początku badania, a następnie co roku. Wszystkie analizy krwi wykonano po co najmniej 6 godzinach</p>	<p>Im lepszy profil ryzyka litogenego tym mniejsze prawdopodobieństwo powstania kamieni</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat zmian istotnych klinicznie, ale kamienie nerkowe występują istotnie częściej u chorych z ADPKD w porównaniu z populacją ogólną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>(Bargagli 2020)</i>	<p>na czczo rano. Analizy moczu i krwi wykonano w Centralnym Laboratorium Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych. Dane zostały wprowadzone ręcznie do bazy danych rejestru i dwukrotnie sprawdzone przez niezależnego menedżera bazy danych.</p> <p>Względne współczynniki przesylenia w moczu dla monohydratu szczawianu wapnia, bruszytu i niedysocjowanego kwasu moczowego obliczono za pomocą programu EQUIL2. Wydalanie kwasu netto (NAE) obliczono przy użyciu następującego równania: NAE (amoniak w moczu + kwasowość miareczkowa moczu) - wodorowęglan moczu. Amoniak w moczu oznaczano enzymatycznie, a zawartość wodorowęglanu w moczu obliczano przy użyciu równania Hendersona-Hasselbalcha na podstawie PCO₂ i pH moczu. PCO₂ w moczu mierzono za pomocą analizatora gazometrii (ABL 700; Radiometer).</p> <p>Do oszacowania eGFR wykorzystano oparte na kreatynie równanie CKD-EPI. Cukrzycę zdefiniowano jako zgłoszoną, leczoną lub glikemię na czczo ≥ 7 mmol/l. Hiperkalciurię uznawano za wydalanie wapnia z moczem $> 6,2$ mmol / dobę u kobiet i $> 7,5$ mmol / dobę u mężczyzn, hiperurykurię definiowano jako wydalanie kwasu moczowego z moczem $> 4,5$ mmol / dobę u kobiet i $> 4,8$ mmol / dobę u mężczyzn, hiperoksalurię definiowano jako wydalanie szczawianów z moczem $> 0,5$ mmol / dobę zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, a hipocytraturię jako wydalanie cytrynianu w moczu $< 1,5$ mmol / dobę.</p>	nerkowych i większa skuteczność leczenia.	Dlatego w opinii analityków, ten punkt końcowy należy rozpatrywać jako istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<p>TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015)</p> <p>TEMPO 4:4 (Torres 2018)</p> <p>REPRISE (Torres 2017, EMA 2018)</p>	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2020] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		
	<p><i>REPRISE</i> (Torres 2017, EMA 2018)</p>	<p>Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w czasie trwania badania oraz ciężkie zdarzenia niepożądane zostały skategoryzowane według wersji 20 klasyfikacji MedDRA.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry laboratoryjne	TEMPO 3:4 (Torres 2012)	<p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu TEMPO 3:4 oraz REPRISÉ oceniano wybrane z następujących parametrów laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie sodu w surowicy [mEq/l]; • stężenie potasu [mEq/l]; • stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]; • stężenie azotu mocznikowego we krwi [mg/dl]; • stężenie kwasu moczowego [mg/dl]; • aktywność AlAT (aminotransferaza alaninowa) [j.m./l]; • aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) [j.m./l]; • aktywność bilirubiny całkowitej [mg/dl]; • stężenie glukozy; • wskaźnik albumina/kreatynina [mg/mmol]. 	<p>Im mniejsza częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych tym lepszy profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Autorzy badania wskazują na następujące potencjalnie istotne klinicznie zmiany (zaburzenia) we wskazanych parametrach laboratoryjnych w analizowanym problemie zdrowotnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie sodu >150 mEq/l; • stężenie kwasu moczowego >7,5 mg/dl; • podwyższenie stężenia AlAT >2,5 x GGN (górną granicą normy); • stężenie AspAT >2,5 x GGN; • podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN; • stężenie bilirubiny >2 x GGN.
	REPRISÉ (Torres 2017)			<p>Autorzy badania wskazują na następujące potencjalnie istotne klinicznie zmiany we wskazanych parametrach laboratoryjnych w analizowanym problemie zdrowotnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN; • zwiększenie aktywności AspAT ≥ 3 x GGN [j./l]; • zwiększenie aktywności bilirubiny >2 x GGN [μmol/l]; • zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi >22 [mg/dl]; • zwiększone stężenie kreatyniny >1,33 wartości przed randomizacją; • zwiększone stężenie glukozy ≥ 115 [mg/dl];

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszone stężenie glukozy ≤65 [mg/dl] • zwiększone stężenie potasu >GGN [mEq/l]; • zmniejszone stężenie potasu < DGN (dolna granica normy) [mEq/l]; • zwiększone stężenie sodu ≥146 [mEq/l]; • zmniejszone stężenie sodu ≤135 [mEq/l].

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- dokument EMA z 2019 r. podsumowujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Jinarc[®] [EMA RMP 2019];
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Jinarc[®]* [ChPL Jinarc[®]];
- dokument odnaleziony na stronie FDA [FDA 2020];
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) [ADRReports 2020];
- dane z bazy WHO UMC [WHO UMC 2020].

Na stronie EMA, URPL i FDA²¹ nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej w rozpatrywanej populacji docelowej (spełniających kryteria włączenia do analizy).

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018* i *EMA 2015*. [REDACTED]

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 7 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 w fazie rekrutacji chorych, 1 badanie aktywne, po zakończonej rekrutacji chorych oraz 1 badanie zakończone, nieopublikowane, 1 badanie po rekrutacji chorych oraz 1 badanie z nieznanym statusem. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

²¹ Na stronie FDA w 2017 roku wydano komunikat dla leku Samsca[®] (tolwaptan), ale lek ten zarejestrowany jest w leczeniu hiponatremii [FDA 2018]. W komunikacie tym wskazano, że lek ten nie powinien być stosowany dłużej niż przez 30 dni i nie powinien być stosowany u chorych z chorobą wątroby, ponieważ może spowodować uszkodzenie wątroby, potencjalnie wymagające przeszczepu wątroby lub prowadzące do zgonu. W ostatnich dużych badaniach klinicznych oceniających produkt leczniczy Samsca[®] u chorych z autosomalną dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek obserwowano zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby [FDA 2017]

3.7. Ocena homogeniczności

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane tj. randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *TEMPO 3:4* i *REPRISE*.

Z uwagi na heterogeniczność rozpatrywanych badań m.in. pod kątem populacji chorych uczestniczących w wymienionych badaniach (chorzy na ADPKD z PChN w stadium od 1. do 3. w badaniu *TEMPO 3:4* vs chorzy na ADPKD w zaawansowanym stadium PChN (od stadium 2. do późnego stadium 4.) w badaniu *REPRISE*) oraz okresu obserwacji (36 miesięcy w badaniu *TEMPO 3:4* i 12 miesięcy²² w badaniu *REPRISE*) odstąpiono od wykonywania metaanalizy danych z badań *TEMPO 3:4* i *REPRISE*. Uznano, iż taka metaanaliza mogłaby być obciążona zbyt dużym ryzykiem błędu.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badań *TEMPO 3:4* i *REPRISE* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM), błędu standardowego (SE)/odchylenia standardowego (SD) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie na podstawie 95%

²² Faza podwójnie zaślepiona

przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji. W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), bez wskazania wartości LSMD, do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności;

- w przypadku części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią bez SE/SD/95% przedziału ufności lub medianę. W takich przypadkach podano w raporcie wartości średnie/medianę wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość MD/różnicę median a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie 95% CI podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów (jeśli podano);
- w przypadku badania *Anderegg 2020* parametr SD dla zmiennych ciągłych obliczono samodzielnie na podstawie 95% przedziałów ufności wskazanych w badaniu;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione). Punkty końcowe analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, do których należy ADPKD;
- w przypadku gdy dla danego punktu końcowego dostępna była zarówno średnia jak i mediana (wraz z zakresem), przedstawiano w raporcie wartość średnią;
- nie ekstrahowano do tabel wynikowych danych przedstawionych w odnalezionych publikacjach jedynie dla jednej grupy chorych (brak danych dla drugiej grupy);
- w przypadku badań, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej, a także z publikacji EMA, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji. Wyjątek stanowiły dane przedstawione w publikacji głównej na wykresach, dla których dostępne były wartości liczbowe w publikacji EMA. Uznano, iż wyniki z dokumentu EMA w tym przypadku będą bardziej wiarygodne niż wartości odczytane z wykresów;

- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. W przypadku pozytywnych punktów końcowych konserwatywnie w grupie badanej przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji. W przypadku gdy wskazanie odsetka dającego po zaokrągleniu wartość przedstawioną w publikacji było niemożliwe, w raporcie uwzględniono jedynie odsetek podany przez autorów badania (bez wskazywania wartości n);
- nie ekstrahowano wyników które przedstawiono w badaniach łącznie dla grupy badanej i kontrolnej;
- z analiz *post-hoc* do badania *TEMPO 3:4* uwzględniono dane dotyczące jedynie populacji docelowej tj. chorych w 2. i 3. stadium PChN. W raporcie nie uwzględniano danych odnoszących się do wyników łącznych dla tych podgrup oraz wyników dla populacji chorych w stadium 1. PChN (dla tej podgrupy chorych przedstawiono wyłącznie dane demograficzne);
- wyniki z badania *TEMPO 4:4* przedstawiono jedynie dla grupy chorych kontynuującej stosowanie TOL (ang. *early-treated*). Nie przedstawiano danych dla grupy chorych, która zmieniła terapię PLC na TOL (PLC→TOL), gdyż ta grupa nie odzwierciedla schematu komparatora przyjętego w niniejszej analizie oraz nie uwzględniono danych z badania *TEMPO 3:4*. W niniejszej analizie nie uwzględniono w związku z tym różnic w efekcie leczenia między grupą, która wcześniej otrzymała leczenie tolwaptanem (ang. *early-treated*) a grupą, która otrzymała je później (ang. *delayed*);
- w ocenie bezpieczeństwa, jeżeli w publikacji podana została wartość n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) lub odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, wówczas odstępowano od przedstawiania liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat;
- w raporcie nie uwzględniono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa przedstawionych łącznie dla kilku badań.

Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 7.6.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *TEMPO 3:4* oraz *REPRISE* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

W badaniu *TEMPO 3:4* w związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników badania oraz badaczy, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związane z selekcją chorych, ze znajomości interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko błędów systematycznych wynikających z oceny punktów końcowych nie było możliwe do określenia ze względu na brak wystarczających informacji w badaniu.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników badania oraz badaczy, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związane z selekcją chorych, znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem w badaniu *REPRISE* określono jako niskie. Ryzyko błędów systematycznych wynikających z oceny punktów końcowych z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w badaniu było niemożliwe do określenia.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań TEMPO 3:4 oraz REPRISE wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie TEMPO 3:4	Ocena ryzyka	Badanie REPRISE	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup ze stratyfikacją według stanu nadciśnienia (obecne/nieobecne), klirensu kreatyniny (<80/≥80 ml/min), TKV (<1000/≥1000 ml) i obszaru geograficznego. Randomizację przeprowadzono centralnie, za pomocą interaktywnego systemu rozpoznawania głosu.	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 ze stratyfikacją wg oszacowanego w chwili rozpoczęcia badania wskaźnika eGFR (≤45 lub >45 ml/min/1,73 m ²), wieku (≤55/>55 r.ż.) oraz TKV (≤2000 ml/>2000 ml lub dane nieznane). Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie zaślepienie podwójnie. Przydział chorych do grup został przeprowadzony za pomocą interaktywnego systemu rozpoznawania głosu. Personel bioanalityczny również był zaślepiony pod kątem leczenia przydzielonego chorym. Placebo i tolwaptan podawano w postaci tabletek.	Niskie ryzyko błędu	Badanie zaślepienie podwójnie. W fazie podwójnie zaślepionej badania chorym podawano PLC w identycznej postaci jak TOL (tabletki w dawkach podzielonych). Chorzy byli świadomi, że otrzymają albo placebo, albo oceniany lek, jednak nie będą wiedzieli który. Chorym nie powiedziano, że istnieje osobna faza rozpoczęcia przyjmowania placebo/tolwaptanu (ang. <i>run-in period</i>) i faza randomizacji. Nie	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie TEMPO 3:4	Ocena ryzyka	Badanie REPRISE	Ocena ryzyka
			powiedziano im także, kiedy nastąpi formalna randomizacja.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²³ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badań *TEMPO 3:4* i *REPRISE* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji

²³ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE)/odchylenia standardowego (SD) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% CI. Istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji. Brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchylen standardowych (SD) lub 95% przedział ufności, do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy autorzy podali jedynie wartość średnią (bez SE, 95% przedział ufności lub SD) lub medianę, w raporcie podawano wartości średnie/medianę wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość MD/różnicę median a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określano na podstawie 95% CI podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów badania (jeśli podano).

W przypadku badania *REPRISE* dla pierwszorzędowego punktu końcowego oprócz pierwotnej analizy skuteczności przeprowadzono także trzy warianty wcześniej zdefiniowanej analizy wrażliwości. Dla drugorzędowego punktu końcowego autorzy wykonali analizę metodą MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym) i analizę wrażliwości. Wyniki analizy MMRM przedstawiono także w przypadku badań *TEMPO 3:4* i *TEMPO 4:4* w ocenie skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach
LSMD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Różnica średnich w analizowanych grupach obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego trwale zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową parametr OR wyniósł 1,12 (95% CI: 0,59; 2,12), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,12 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nie istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła dla tego punktu końcowego 0,01 (95% CI: -0,03; 0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest nie istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania bólu pleców w czasie 36 miesięcy w badaniu *TEMPO 3:4* parametr OR wyniósł 0,71 (95% CI: 0,53; 0,96), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 71% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,04 (95% CI: -0,09; -0,004), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 4% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 25 (95% CI: 12; 250), co oznacza, że należy poddać 25 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego przypadku bólu pleców w czasie 36 miesięcy terapii.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52) i oznacza, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja

wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.11. 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 randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *TEMPO 3:4* (publikacja *Torres 2012*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *TEMPO 3:4* z publikacji *EMA 2015*.

Jak wskazano w rozdziale 3.6.2 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.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- TKV;
- progresja kliniczna;
- ocena funkcji nerek;
- ocena ciśnienia tętniczego;
- ocena bólu nerek;
- μ MCP1.

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. TKV

3.11.1.1. Roczny wskaźnik zwiększenia TKV

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

Uzyskane wyniki dotyczące wielkości zmiany TKV (znormalizowanej do wartości procentowej) u chorych zrandomizowanych do leczenia tolwaptanem, 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 tolwaptanem niż u chorych otrzymujących PLC+BSC i wynosił odpowiednio 2,80% na rok względem 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 według autorów badania 0,974; p-wartość wynosiła poniżej 0,0001). Względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 49,2%.

Jak wskazano w publikacji *EMA 2015*, największy efekt terapii TOL wykazano w czasie pierwszego roku leczenia, ale efekt ten utrzymywał się w 2. i 3. roku. Inkrementalny efekt leczenia w zakresie redukcji przyrostu TKV od 1. roku terapii do 2. roku wynosił -1,92% (p-wartość wynosiła poniżej 0,0001) a od 2. roku terapii do 3. roku -1,78% (p-wartość wynosiła 0,0005).

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%).

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Roczny wskaźnik zwiększenia TKV

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)	Względny efekt leczenia [%]*	IS*
					Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Zwiększenie TKV [%/rok]	Ogółem		36 mies.	2,80 (2,5; 3,1)**	961	5,51 (5,1; 6,0)***	484	-2,7 (-3,3; -2,1)^	49,2	TAK p<0,001
TEMPO 3:4 (EMA 2015)					2,75 (b/d)	819	5,49 (b/d)	458	2,743 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001
TEMPO 3:4 (Torres 2016)^^^		Stadium PChN	Stadium 2.		2,1 (5,0)#	402	5,3 (5,0)#	214	-3,12 (-3,93; -2,31)	60,4	TAK p<0,001
			Stadium 3. ogółem		4,2 (7,5)#	147	7,2 (7,0)#	84	-2,61 (-4,08; -1,17)	39,8	TAK p<0,001
			Stadium 3a		3,83 (4,88) ^^	123	6,49 (4,98) ^^	69	b/d	38,7	TAK p<0,001
			Stadium 3b		6,23 (14,79)^^	24	10,21 (11,62)^^	15	b/d	42,4	TAK p=0,001
TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015)		Płeć	Mężczyźni		4,15 (b/d)	424	6,62 (b/d)	236	-2,470 (b/d)	37,3	TAK p<0,001
			Kobiety		1,24 (b/d)	395	4,29 (b/d)	222	-3,050 (b/d)	71,1	TAK p<0,001
		Wiek	<35 r.ż.		4,37 (b/d)	205	6,06 (b/d)	100	-1,697 (b/d)	28,0	TAK p=0,02
			≥35 r.ż.		2,23 (b/d)	614	5,34 (b/d)	35	-3,106 (b/d)	58,2	TAK p<0,001
TEMPO 3:4 (EMA 2015)	Rasa	Kaukaska	2,85 (b/d)	687	5,59 (b/d)	383	-2,739 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)	Względny efekt leczenia [%]*	IS*
					Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015)		Inna niż kaukaska	Tak		2,24 (b/d)	132	5,02 (b/d)	75	-2,781 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001
			Nie		3,01 (b/d)	665	6,09 (b/d)	360	-3,078 (b/d)	50,5	TAK p<0,001
		Nadciśnienie	Tak		1,62 (b/d)	154	3,32 (b/d)	98	-1,701 (b/d)	51,2	TAK p=0,008
			Nie		2,27 (b/d)	216	5,32 (b/d)	128	-3,044 (b/d)	57,2	TAK p<0,001
		Szacowany klirens kreatyniny	<80 ml/min		2,92 (b/d)	603	5,56 (b/d)	330	-2,643 (b/d)	47,5	TAK p<0,001
TEMPO 3:4 (Torres 2012)		TKV	<1 500 ml		2,24 (b/d)	b/d	4,37 (b/d)	b/d	b/d	48,8	TAK p<0,001
			≥1 500 ml		3,29 (b/d)	b/d	6,74 (b/d)	b/d	b/d	51,1	TAK p<0,001
TEMPO 3:4 (EMA 2015)		TKV	<1 000 ml		2,55 (b/d)	165	4,04 (b/d)	98	-1,486 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001
			≥1 000 ml		2,80 (b/d)	654	5,88 (b/d)	360	-3,079 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001
		TKV dostosowany do wzrostu	< 600 ml/m		2,58 (b/d)	176	4,15 (b/d)	106	-1,568 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001
			≥ 600 ml/m		2,80 (b/d)	642	5,90 (b/d)	352	-3,098 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001
		Mikroalbuminuria	Tak		2,55 (b/d)	482	5,51 (b/d)	267	-2,957 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)	Względny efekt leczenia [%]*	IS*
					Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
			Nie		3,08 (b/d)	334	5,47 (b/d)	191	-2,388 (b/d)	b/d	TAK p<0,0001

*IS określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015* średni wskaźnik zwiększenia TKV [%/rok] (SD) wynosił 2,777 (5,659)

***według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015* średni wskaźnik zwiększenia TKV [%/rok] (SD) wynosił 5,608 (5,585)

^według danych przedstawionych w badaniu stosunek średnich geometrycznych dla wskaźnika wzrostu TKV wynosił 0,974 (95% CI: 0,969; 0,980); p<0,001

^^na podstawie danych odczytanych z wykresu; średnia (SD) – SD obliczono samodzielnie na podstawie SE odczytanego z wykresu

^^^dane przedstawiono tylko dla chorych, u których dostępne były wyniki w chwili rozpoczęcia badania i co najmniej 1 wynik badania MRI po rozpoczęciu badania

#średnia (SD)

3.11.1.2. Zmiana TKV względem wartości początkowej

Wyniki analizy wykonanej metodą MMRM dotyczącej średniej zmiany TKV względem wartości początkowej potwierdziły wyniki analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Według danych przedstawionych przez autorów badania u chorych stosujących TOL całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio jedynie o około 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 jedynie o około 7%. Dla porównania w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła około 18%. U chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4* całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio jedynie o około 11%, a w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła około 22%. W obu przypadkach różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 7.
Zmiana TKV względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS*
				LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana TKV względem wartości początkowej									
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012, EMA 2015)	Analiza wrażliwości metodą MMRM dla populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) [%]	Ogółem	36 mies.	9,56 (b/d)	698	18,75 (b/d)	380	-9,19 (-11,1; -7,32)	TAK p<0,001
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2016)	Analiza wrażliwości metodą MMRM w populacji chorych, u których wykonano badanie MRI w chwili przyjmowania leku [%]	Stadium 2. PChN		7,2 (b/d)	b/d	18,2 (b/d)	b/d	-11,0**	TAK p<0,001
		Stadium 3. PChN		11,1 (b/d)	b/d	21,6 (b/d)	b/d	-10,5**	TAK p<0,001
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)	Analiza w populacji chorych, u których wykonano badanie MRI w chwili przyjmowania leku [%]	Ogółem		8,9 (b/d)	b/d	18,9 (b/d)	b/d	-10,0**	b/d

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**różnica średnich obliczona samodzielnie

3.11.2. 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 nocyceptywnego);
- nasilenie nadciśnienia (zmiany wartości ciśnienia tętniczego lub intensyfikacja terapii obniżającej ciśnienie krwi);
- nasilenie białkomoczu (zgodnie z kategoriami odpowiednimi dla płci).

3.11.2.1. Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD

W badaniu *TEMPO 3:4* w czasie 36 miesięcy obserwacji ogółem zdarzenia związane z ADPKD (zdarzenia nierozstrzygnięte) w ogólnej populacji chorych występowały rzadziej w grupie stosującej TOL niż w przypadku grupy kontrolnej (odpowiednio 44 i 50 zdarzenia/100 pacjento-lat). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z ADPKD było istotnie statystycznie mniejsze o 13% w grupie badanej niż kontrolnej (HR=0,87; p-wartość wynosiła 0,01). Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy dla zdarzeń rozstrzygniętych.

W przypadku analizy w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż zdarzenia związane z ADPKD występowały rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 49 i 68). Według danych przedstawionych przez autorów badania ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z ADPKD w tej podgrupie chorych było istotnie statystycznie mniejsze o 29% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (p-wartość wynosiła 0,003). Istotnych statystycznie różnic między

grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS**
				Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N		
Zdarzenia związane z ADPKD											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Zdarzenia nierozstrzygnięte	Ogółem	36 mies.	1049	44	961	665	50	483	0,87 (0,78; 0,97)^	TAK p=0,01
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>		Stadium 2. PChN		495	42	465	253	41	224	1,02 (0,85; 1,21)	NIE p=0,86
		Stadium 3. PChN		207	49	163	168	68	85	0,71 (0,57; 0,89)	TAK p=0,003
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zdarzenie rozstrzygnięte	Ogółem		1067	44,69	961	688	51,77	483	0,852 (0,764; 0,951)	TAK p=0,0044

*dane przedstawione przez autorów badania

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^według danych podanych w dokumencie *EMA 2015* ryzyko zredukowano o 13,5%

3.11.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z ADPKD

W przypadku analizy czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z ADPKD wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy stosującej TOL (dla nierozstrzygniętych zdarzeń HR=0,83; p-wartość wynosiła 0,005 a dla zdarzeń rozstrzygniętych HR=0,85; p-wartość wynosiła 0,004).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 9.
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego ADPKD

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS
				Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N		
Pierwsze zdarzenie związane z ADPKD											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Zdarzenia nierozstrzygnięte	Ogółem	36 mies.	b/d	b/d	961	b/d	b/d	483	0,83 (0,72; 0,94)	TAK p=0,005***
	Zdarzenia rozstrzygnięte			b/d	b/d		b/d	b/d		0,85 (0,76; 0,95)**	TAK p=0,004***

*dane przedstawione przez autorów badania

**w publikacji *EMA 2015* wskazano HR= 0,835, 95% CI: 0,729; 0,955; p=0,0087 – przyczyna rozbieżności nie jest znana

***p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.2.3. 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 około 61% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (HR=0,39; p-wartość wynosiła poniżej 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.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe

Tabela 10.
Ryzyko pogorszenia czynności nerek

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS
				Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Pogorszenie czynności nerek**	Ogółem	36 mies.	44	2	918	64	5	476	0,39 (0,26; 0,57)^	TAK p<0,001***
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN		16	1	465	18	3	224	b/d	TAK p=0,03***
		Stadium 3. PChN		23	5	163	40	16	85		TAK p<0,001***

*dane przedstawione przez autorów badania

**definiowane jako 25% zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości uzyskanej pod koniec okresu dostosowywania dawki, powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie

***p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^^według danych podanych w dokumencie EMA 2015 względna poprawa wynosiła 61,4%

3.11.2.4. 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-wartość wynosiła 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). Według 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-wartość wynosiła 0,007). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 11.
Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie bólu nerek

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS
				Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Istotny klinicznie ból nerek**	Ogółem	36 mies.	113	5	961	97	7	483	0,64 (0,47; 0,89)^	TAK p=0,007***
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN		57	5	465	34	5	224	b/d	NIE p=0,58***
		Stadium 3. PChN		15	4	163	23	9	85		TAK p=0,007***

*dane przedstawione przez autorów badania

**klinicznie istotny ból nerek definiowano jako ból, w którym konieczne było zastosowanie znaczących interwencji w celu złagodzenia bólu. Obejmowały one chirurgiczne lub inwazyjne procedury radiologiczne, wprowadzanie lub zwiększanie dawki narkotycznych leków przeciwbólowych lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, wydawanie zwolnień lekarskich lub zalecanie ograniczeń aktywności bądź stosowanie środków przeciwbólowych przypisywanych na receptę innych niż leki narkotyczne, które niosą ze sobą pewne ryzyko (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne)

***p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^według danych podanych w dokumencie EMA 2015 względna poprawa wynosiła 35,8%

3.11.2.5. 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; p-wartość wynosiła 0,42).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 12.
Ryzyko wystąpienia nasilenia nadciśnienia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS**
				Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Nasilenie nadciśnienia	Ogółem	36 mies.	734	31	961	426	32	483	0,94 (0,81; 1,09)	NIE p=0,42

*dane przedstawione przez autorów badania

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.2.6. 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 pacjentolat wynosiła 8). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z nasileniem białkomoczu było więc zbliżone w grupie stosującej TOL i w grupie kontrolnej (HR=1,04; p-wartość wynosiła 0,74).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13.
Ryzyko wystąpienia nasilenia białkomoczu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS**
				Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Nasilenie białkomoczu	Ogółem	36 mies.	195	8	961	103	8	483	1,04 (0,84; 1,28)	NIE p=0,74

*dane przedstawione przez autorów badania

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.3. Ocena funkcji nerek

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w badaniu stopień obniżenia funkcji nerek.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki szczegółowe.

3.11.3.1. Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia tj. od zakończenia dostosowywania dawki do 36 miesiąca. 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 $-2,61 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na rok, a w grupie kontrolnej $-3,81 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na rok. Odnotowano zatem zwiększenie wyniku o $1,20 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na 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-wartość wynosiła $<0,001$). 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-wartość wynosiła $<0,001$) do 3. roku (różnica między grupami wynosiła $3,68 \text{ (mg/ml)}^{-1}$; p-wartość wynosiła $<0,001$).

Analiza w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania także wykazała korzystny wpływ TOL na czynność nerek we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej) w przypadku mężczyzn, kobiet, chorych ≥ 35 r.ż., chorych z nadciśnieniem, obu podgrup chorych wyodrębnionych w zależności od początkowego szacowanego klirensu kreatyniny oraz w podgrupie chorych z TKV ≥ 1 500 ml w chwili rozpoczęcia badania. W pozostałych podgrupach różnice między grupami nie były istotne statystycznie (według p-wartości wskazanych przez autorów badania).

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)*	Względny efekt leczenia [%]*	IS***
					Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015)	Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy [(mg/ml) ⁻¹ /rok]	Ogółem		36 mies.	-2,61 (b/d)^	842**	-3,81 (b/d)^	464**	1,202 (0,62; 1,78)	31,6	TAK p<0,001
TEMPO 3:4 (Torres 2012)		Płeć	Mężczyźni		-2,37 (b/d)	b/d	-3,49 (b/d)	b/d	b/d	32,1	TAK p<0,001
			Kobiety		-2,85 (b/d)	b/d	-4,11 (b/d)	b/d		30,7	TAK p=0,02
		Wiek	<35 r.ż.		-1,93 (b/d)	b/d	-2,62 (b/d)	b/d		26,5	NIE p=0,19
			≥35 r.ż.		-2,84 (b/d)	b/d	-4,09 (b/d)	b/d		30,6	TAK p<0,001
		Nadciśnienie	Tak		-2,72 (b/d)	b/d	-4,19 (b/d)	b/d		35,0	TAK p<0,001
			Nie		-2,09 (b/d)	b/d	-2,31 (b/d)	b/d		9,6	NIE p=0,69
		Szacowany klirens kreatyniny	<80 ml/min		-3,69 (b/d)	b/d	-5,43 (b/d)	b/d		32,0	TAK p=0,01
			≥80 ml/min		-2,21 (b/d)	b/d	-3,14 (b/d)	b/d		29,7	TAK p=0,001
		TKV	<1 500 ml		-1,97 (b/d)	b/d	-2,52 (b/d)	b/d		21,7	NIE p=0,10

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)*	Względny efekt leczenia [%]*	IS***
					Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
			≥1 500 ml		-3,24 (b/d)	b/d	-5,11 (b/d)	b/d		36,6	TAK p<0,001

*dane przedstawione przez autorów badania

**dane przedstawiono dla chorych z populacji ITT z co najmniej 4.-miesięczną obserwacją. Wykluczono dane uznane przez badaczy za niewiarygodne

***p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -2,555

^w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -3,682

3.11.3.2. Stężenie kreatyniny

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Stężenie kreatyniny w surowicy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)*	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)	Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	Ogółem	36 mies.	1,21 (b/d)	961	1,27 (b/d)	483	-0,09 (-0,13; -0,06)	TAK p<0,001**

*dane przedstawione przez autorów badania

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.3.3. Obniżenie eGFR

W ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniu *TEMPO 3:4* szacowany spadek wartości eGFR od zakończenia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia w grupie stosującej TOL był mniejszy niż w grupie kontrolnej i wynosił 2,72 ml/min/1,73 m² na rok (w grupie kontrolnej wynosił on 3,70 ml/min/1,73 m² na rok). Szacowany efekt leczenia wynosił 0,98 ml ml/min/1,73 m² na rok, a względny efekt leczenia wynosił 26,5%. Według danych przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stadium PChN w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu *TEMPO 3:4* także wykazano, iż szacowany spadek wartości eGFR w grupie stosującej TOL był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie kontrolnej. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy zmiany wartości eGFR od chwili rozpoczęcia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 16.
Zmiana eGFR

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)*	Względny efekt leczenia [%]	IS
					Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
TEMPO 3:4 (Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015)	Zmiana eGFR od zakończenia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia [(ml/min/1,73 m ²) na rok]	Ogółem		36 mies.	-2,72 [^] (b/d)	842 ^{^^}	-3,70 ^{^^^} (b/d)	464 ^{^^}	0,98 (0,60; 1,36)	26,5	TAK p<0,001 [#]
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium PChN	Stadium 2.		-2,76 (-3,07; -2,45)	411	-3,90 (-4,42; -3,37)	216	1,13 (0,61; 1,66)	29,1	TAK p<0,001 [#]
			Stadium 3. ogółem		-3,70 (-4,04; -3,36)	151	-5,36 (-6,19; -4,53)	84	1,66 (0,83; 2,45)	31,0	TAK p<0,001 [#]
			Stadium 3a		-3,66 (b/d)**	b/d	-5,30 (b/d)**	b/d	b/d	30,7	TAK p<0,001 [#]
			Stadium 3b		-3,85 (b/d)**	b/d	-5,72 (b/d)**	b/d	b/d	32,7	TAK p<0,02 [#]
			Stadium 2.		-9,18 (b/d)**	b/d	-11,3 (b/d)**	b/d	b/d	19,0	TAK p=0,004 [#]
			Stadium 3.		-11,2 (b/d)**	b/d	-14,7 (b/d)**	b/d	b/d	23,8	TAK p<0,001 [#]
		Zmiana eGFR od rozpoczęcia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia [(ml/min/1,73 m ²) na rok]									

*dane przedstawione przez autorów badania

**na podstawie danych odczytanych z wykresu

[^]w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -2,680

^{^^}dane przedstawiono dla chorych z populacji ITT z co najmniej 4.-miesięczną obserwacją. Wykluczono dane uznane przez badaczy za niewiarygodne

^{^^^}w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -3,568

[#]p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.3.4. Stadium PChN

W publikacji *Torres 2016* analizowano zmianę stadium PChN w czasie 36 miesięcy trwania leczenia w badaniu *TEMPO 3:4*. 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), a niska wartość parametru NNT (tj. 9) świadczy o dużej sile badanej interwencji.

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, a niska wartość parametru NNT (tj. 8) świadczy o dużej sile badanej interwencji. 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), a niska wartość parametru NNT (tj. 9) świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Częstość występowania poszczególnych stadiów PChN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEMPO 3:4 (Torres 2016)*	Stadium 1. PChN	Stadium 2. PChN	36 mies.	16 (3,9)	411	3 (1,4)	216	2,88 (0,83; 9,98)	0,03 (0,0007; 0,05)	34 (20; 1429)	TAK
	Stadium 2. PChN			258 (62,8)		116 (53,7)		1,45 (1,04; 2,03)	0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK
	Stadium 3. PChN			137 (33,3)		97 (44,9)		0,61 (0,44; 0,86)	-0,12 (-0,20; -0,04)	9 (5; 25)	TAK
	Stadium 4. PChN			0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Stadium 5. PChN			0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Stadium 2. PChN	Stadium 3. PChN		4 (2,6)	151	1 (1,2)	84	2,26 (0,25; 20,54)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Stadium 3. PChN			120 (79,5)		56 (66,7)		1,94 (1,06; 3,53)	0,13 (0,01; 0,25)	8 (4; 100)	TAK
	Stadium 4. PChN			27 (17,9)		25 (29,8)		0,51 (0,27; 0,96)	-0,12 (-0,23; -0,004)	9 (5; 250)	TAK
Stadium 5. PChN	0 (0,0)		2 (2,4)	0,06 (0,003; 1,09)		-0,02 (-0,06; 0,01)		n/d	NIE		

*odsetki obliczono samodzielnie na podstawie danych odczytanych z wykresu, w związku z czym wiąże się z nimi duże ryzyko niepewności

3.11.4. Ocena ciśnienia tętniczego

W badaniu *TEMPO 3:4* w ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano punkty dotyczące oceny ciśnienia tętniczego.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

3.11.4.1. 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-wartość wynosiła 0,55).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 18.
Zmiana średniego ciśnienia tętniczego u chorych bez nadciśnienia tętniczego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		Szacowany efekt leczenia (95% CI)*	IS
				Szacowana zmiana	N	Szacowana zmiana	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Zmiana średniego ciśnienia tętniczego u chorych bez nadciśnienia tętniczego [^]	Ogółem	36 mies.	0,84**	129	1,08	74	-0,25 (-1,06; 0,57)	NIE p=0,55 ^{^^}

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania

**średnia zmiana wynosiła 2,56

***średnia zmiana wynosiła 2,59

[^]osoby bez nadciśnienia tętniczego tj. osoby, u których skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło <140 mm Hg a rozkurczowe <90 mm Hg i osoby te nie przyjmowały leków obniżających ciśnienie krwi w chwili rozpoczęcia badania

^{^^}p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.4.2. 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-wartość wynosiła 0,97).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Czas do wystąpienia nasilenia nadciśnienia tętniczego u osób bez nadciśnienia tętniczego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)*	IS
				Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Zdarzenia związane z nasileniem nadciśnienia tętniczego u osób bez nadciśnienia tętniczego**	Ogółem	36 mies.	31,80	174	29,60	79	0,99 (0,81; 1,23)	NIE p=0,97***

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania

**definiowano jako ciśnienie skurczowe >129 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie >84 mmHg lub ciśnienie skurczowe >139 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie >89 mmHg oraz jako konieczność zastosowania leków hipotensyjnych

***p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.4.3. Zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano odsetek chorych z utrzymującym się klinicznie istotnym spadkiem ciśnienia tętniczego prowadzącym do trwałego zmniejszenia leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową, wśród chorych z nadciśnieniem przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania.

W badaniu *TEMPO 3:4* trwałe zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową, u chorych z nadciśnieniem przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania, odnotowano u większego odsetka chorych w grupie stosującej TOL (tj. 6,2% chorych) niż w grupie kontrolnej (5,6% chorych). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.

Częstość występowania trwałego zmniejszenia leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową u chorych z nadciśnieniem przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Trwale zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową	Ogółem (chorzy z nadciśnieniem przyjmujący leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania)	36 mies.	30 (6,2)	481	15 (5,6)	267	1,12 (0,59; 2,12)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

*względne ryzyko redukcji (95% CI) wynosiło 1,10 (0,60; 2,02); p-wartość=0,75

3.11.5. 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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Zmiana pola powierzchni pod krzywą oceny bólu nerek względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)*	IS
				LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Zmiana pola powierzchni pod krzywą oceny bólu nerek względem wartości początkowej	Ogółem	36 mies.	0,00 (b/d)	926	0,08 (b/d)	467	-0,08 (-0,20; 0,03)	NIE p=0,16**

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.6. μ MCP1

μ MCP1 jest markerem stopnia uszkodzenia nerek. Wartość μ MCP1 mierzona u zdrowych osób mieści się w zakresie od 36 do 262 pg/mg. W chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4* wartości μ MCP1 u większości chorych przekraczały wartości prawidłowe. Aby ustalić, czy resztkowa czynność nerek może zmienić wpływ tolwaptanu na wydalanie μ MCP1, w badaniu stratyfikowano wyjściowe eGFR chorych względem stadiów PChN w chwili rozpoczęcia badania.

Po 36 miesiącach terapii średnie stężenie μ MCP1 wydalanego z moczem było mniejsze w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia leczenia, jak i chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia leczenia. Różnica między grupami w przypadku obu podgrup była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 22.
Stężenie μ MCP1 wydalanego z moczem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
TEMPO 3:4 (Grantham 2017)	Stężenie μ MCP1 wydalanego z moczem [pg/mg]*	Stadium 2. PChN	36 mies.	395 (192,38)	219	454 (252,19)	159	-59,00 (-105,75; -12,25)^	TAK p=0,0050***
		Stadium 3. PChN		474 (225,35)	96	598 (335,60)	67	-124,00 (-216,14; -31,86)^^	TAK p=0,0020***

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

**SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanej z wykresu

***p-wartość przedstawiono w badaniu

^według danych podanych przez autorów badania redukcja o 13,9% (SD: 5,4)

^^według danych podanych przez autorów badania redukcja o 21,4% (SD: 8,0)

3.12. 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* (publikacja *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. Należy podkreślić, że 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 PDK, klasyfikację w badaniach obrazowych oraz płeć. W niniejszym rozdziale 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;
- eGFR.

Szczegółowe wyniki podano w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. TKV

3.12.1.1. 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%.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Wzrost TKV względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	TOL→TOL		
				Zmiana TKV (95% CI)	N	
TEMPO 4:4 (Torres 2018)	Wzrost TKV względem wartości początkowej [%] – analiza metodą MMRM	60 mies.*	Ogółem	29,9 (b/d)	505	
			Płeć	Mężczyźni	38,6^ (b/d)	278
				Kobiety	19,9^ (b/d)	227
			Klasyfikacja ADPKD na podstawie badań obrazowych**	1B lub 2A-2B	21,8^ (b/d)	52
				1C-1E	28,2^ (b/d)	448
			Stadium PChN**	1.	29,5^ (b/d)	175
				2./3.	26,9^ (b/d)	329
			Genotyp**	PKD1-NT/PK1-DT niepowodująca przedwczesnej terminacji translacji/PKD2	28,6^ (b/d)	172
				PKD1-T powodująca przedwczesną terminację translacji	28,1^ (b/d)	261
		ok. 66 mies.^	Ogółem	27,8 ^{##} ^	505	

*wynik w 24. mies. badania TEMPO 4:4; zmiana dotyczy porównania z wartością początkową w badaniu TEMPO 3:4, którego okres obserwacji wynosił 36 mies. Przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem TEMPO 3:4 i TEMPO 4:4 wyniosła od 13 do 829 dni, licząc od 36 mies. trwania badania TEMPO 3:4

**analiza post-hoc

^na podstawie danych odczytanych z wykresu

##wartość wyznaczona za pomocą analizy kowariancji

3.12.1.2. Zmiana nachylenia krzywej (ang. slope) TKV

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano zmianę nachylenia krzywej TKV 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 zmianę o 6,16% na rok.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Zmiana nachylenia krzywej TKV względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	TOL→TOL	
		Zmiana nachylenia krzywej TKV	N
Zmiana nachylenia krzywej (ang. slope) TKV względem wartości początkowej [%/rok]*			
<i>TEMPO 4:4 (Torres 2018)</i>	24 mies.	6,16	509

*wartość początkowa odnotowana w badaniu *TEMPO 4:4*

3.12.2. eGFR

3.12.2.1. 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.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Zmiana eGFR względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	TOL→TOL		
				Zmiana eGFR (95% CI)	N	
TEMPO 4:4 (Torres 2018)	Zmiana eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73m ²]	60 mies.*	Ogółem	-16,7 (b/d) [^]	503	
			Płeć	Mężczyźni	-16,4 (b/d) [^]	272
				Kobiety	-16,7 (b/d) [^]	231
			Klasyfikacja ADPKD wg skali Mayo**	1B lub 2A-2B	-11,9 (b/d) [^]	53
				1C-1E	-17,8 (b/d) [^]	445
			Stadium PChN**	1.	-20,4 (b/d)	172
				2./3.	-17,7 (b/d)	331
			Genotyp**	PKD1-NT/PKD2 niepowodująca przedwczesnej terminacji translacji/PKD2	-16,9 (b/d) [^]	170
PKD 1-T powodująca przedwczesną terminację translacji	-17,4 (b/d) [^]	262				

*wynik w 24. mies. badania TEMPO 4:4; zmiana dotyczy porównania z wartością początkową w badaniu TEMPO 3:4, którego okres obserwacji wynosił 36 mies. Przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem TEMPO 3:4 i TEMPO 4:4 wynosiła od 13 do 829 dni, licząc od 36 mies. trwania badania TEMPO 3:4

**analiza *post-hoc*

[^]na podstawie danych odczytanych z wykresu

3.12.2.2. 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.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Spadek eGFR względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	TOL→TOL	
		Spadek eGFR	N
Spadek eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73m ² /rok]*			
TEMPO 4:4 (Torres 2018)	24 mies.	-3,26	548

*wartość początkowa odnotowana w badaniu TEMPO 4:4

3.13. Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania *REPRISE*

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 *REPRISE* (publikacja *Torres 2017*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *REPRISE* 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.

W poniższych podrozdziałach znajdują się szczegółowe wyniki.

3.13.1. eGFR

3.13.1.1. Zmiana eGFR

Zmiana eGFR pomiędzy wartością początkową a wartością ocenianą po zakończeniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania *REPRISE*. 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. Według 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-procentowej zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku.

Zbliżone wyniki uzyskano w analizie wrażliwości, z której wyłączono wyniki chorych, którzy wcześniej zakończyli udział w badaniu. Różnica pomiędzy grupami wynosiła $1,28$ ml/min/1,73 m². W kolejnej analizie wrażliwości, eliminującej wpływ interwencji na parametry hemodynamiczne eGFR różnica między grupami wynosiła $1,14$ ml/min/1,73 m². W

kolejnej analizie wrażliwości dane z dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wykorzystane we wcześniej zdefiniowanej analizie pierwotnej zastąpiono danymi z 12 mies. okresu obserwacji. Różnica między grupami wynosiła 1,32 ml/min/1,73 m². We wszystkich wariantach analizy wrażliwości różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną były istotne statystycznie na korzyść tolwaptanu.

Wyniki pierwotnej analizy skuteczności w podgrupach chorych sugerują, że tolwaptan wywiera istotnie statystycznie większe działanie niż interwencja kontrolna u chorych w wieku ≤55 r.ż. U chorych powyżej 55 r.ż., stanowiących grupę o małej liczebności ze znacznie wolniejszym tempem zmniejszania eGFR, nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Analiza w podgrupach wykazała również istotny statystycznie korzystny wpływ tolwaptanu u obu płci, dla obu rozpatrywanych w badaniu zakresów wartości początkowych eGFR, dla chorych w 3. i 4. stadium PChN, dla obu ocenianych regionów geograficznych oraz dla chorych rasy białej. U chorych ze stadium 2. PChN oraz rasy innej niż biała nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą TOL+BSC i PLC+BSC w odniesieniu do zmiany eGFR.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Zmiana eGFR względem wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*		
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N				
Zmiana eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73 m²]											
REPRISE (Torres 2017, EMA 2018)	Zmiana eGFR (pierwotna analiza skuteczności)^	12 mies.	Ogółem [#]		-2,34 (0,24)	668	-3,61 (0,24)	663	1,27 ^{##} (0,86; 1,68)	TAK p<0,001	
			Płeć	Mężczyźni		-3,09 (b/d)	341	-4,43 (b/d)	322	1,34 (0,73; 1,89) ^{**}	TAK p<0,001
				Kobiety		-2,89 (b/d)	327	-4,13 (b/d)	341	1,23 (0,62; 1,86) ^{**}	TAK p<0,001
			Wiek	≤55 r.ż.		-3,07 (b/d)	572	-4,60 (b/d)	569	1,54 (1,08; 1,98) ^{**}	TAK p<0,001
				>55 r.ż.		-2,54 (b/d)	96	-2,34 (b/d)	94	-0,20 (-1,08; 0,68) ^{**}	NIE p=0,65
			Rasa	Biała		-2,97 (b/d)	614	-4,34 (b/d)	610	1,37 (0,93; 1,79) ^{**}	TAK p<0,001
				Inna		-3,29 (b/d)	54	-3,54 (b/d)	53	0,25 (-1,61; 2,1) ^{**}	NIE p=0,79
			Wartość początkowa eGFR	≤45 ml/min/1,73 m ²		-3,45 (b/d)	432	-4,35 (b/d)	423	0,90 (0,46; 1,3) ^{**}	TAK p<0,001
				>45 ml/min/1,73 m ²		-2,20 (b/d)	236	-4,11 (b/d)	240	1,91 (1,05; 2,75) ^{**}	TAK p<0,001
			Stadium PChN	2.		-2,81 (b/d)	31	-4,65 (b/d)	38	1,84 (-0,63; 4,31)	NIE p=0,14
3a		-2,13 (b/d)		206	-4,49 (b/d)	196	2,36 (1,46; 3,25)	TAK p<0,001			

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych		TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*
					LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
				3b	-3,20 (b/d)	294	-3,99 (b/d)	304	0,78 (0,21; 1,36)	TAK p=0,008
				4.	-3,80 (b/d)	137	-4,60 (b/d)	125	0,81 (0,12; 1,49)	TAK p=0,02
			Region	Stany Zjednoczone Ameryki	-2,88 (b/d)	286	-4,14 (b/d)	282	1,26 (0,59; 1,92)**	TAK p<0,001
				Inny	-3,09 (b/d)	382	-4,38 (b/d)	381	1,29 (0,74; 1,79)**	TAK p<0,001
REPRISE (Torres 2017)	Zmiana eGFR (analiza wrażliwości S1) ^{^^}	12 mies.	Ogółem		-2,33 (0,24)	b/d	-3,61 (0,24)	b/d	1,28 (0,86; 1,70)	TAK p<0,001
	Zmiana eGFR (analiza wrażliwości S2) ^{^^^}				-3,05 (0,16)	b/d	-4,19 (0,14)	b/d	1,14 (0,73; 1,56)	TAK p<0,001
	Zmiana eGFR (analiza wrażliwości S3) ^{^^^}				-2,32 (0,24)	b/d	-3,64 (0,24)	b/d	1,32 (0,91; 1,74)	TAK p<0,001

*informacje przedstawione przez autorów badania

**na podstawie danych odczytanych z wykresu

[^]zmiany przedstawiono w przeliczeniu rocznym względem czasu uczestnictwa każdego chorego w badaniu. Dane przedstawiono dla chorych, którzy ukończyli badanie lub którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu, ale dostępne były dla nich dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 7 do 40 dni

^{^^}wyniki analizy wrażliwości, podczas której w przeliczeniu rocznym zmiany eGFR nie skorygowano wyniku względem chorych, którzy wcześniej zakończyli uczestnictwo w badaniu

^{^^^}wyniki analizy wrażliwości, podczas której wyeliminowano ostry wpływ interwencji na parametry hemodynamiczne eGFR. W ramach analizy uwzględniono dla chorych stosujących placebo dane z 3 obserwacji przed rozpoczęciem leczenia, 3 obserwacji po zakończeniu leczenia i dane z wszystkich obserwacji eGFR po randomizacji w czasie trwania leczenia (zgodnie z protokołem badania). Chorzy, którzy przegrali leczenie po randomizacji bez wycofania zgody na udział w badaniu, również byli poddani obserwacji pod kątem wartości eGFR po zakończeniu leczenia do 12 miesięcy

^{^^^}wyniki analizy wrażliwości, podczas której dane z dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wykorzystane we wcześniej zdefiniowanej analizie pierwotnej zastąpiono danymi z 12-mies. okresu obserwacji

[#]dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono ważoną analizę kowariancji. Przeprowadzono także analizę bez uwzględniania wag w celu potwierdzenia braku ich znaczącego wpływu na wyniki. Wyniki uzyskane za pomocą tej metody były następujące: -2,96 ml/min/1,73m² w grupie badanej

vs -4,01 ml/min/1,73m² w grupie kontrolnej, MD (95% CI): 1,30 ml/min/1,73m² (0,85; 1,76), p<0,001, a więc otrzymane wyniki były zbliżone do tych uzyskanych w ważonej analizie kowariancji

##odpowiada średniej procentowej zmianie o ok. 35% [EMA 2018]

3.13.1.2. Spadek zmiany eGFR

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *REPRISE* 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.

W analizie wrażliwości wykazano istotną statystycznie przewagę w grupie stosującej tolwaptan względem grupy otrzymującej placebo (różnica wynosiła 0,98 ml/min/1,73 m²), natomiast korzystny wpływ tolwaptanu w analizie opartej na metodzie powtarzanych pomiarów odnotowano dla dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (różnica wynosiła 1,63 ml/min/1,73 m²).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 28.
Spadek zmiany eGFR

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*	
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
Spadek zmiany eGFR²⁴ [ml/min/1,73 m²]										
REPRISE (Torres 2017)	Spadek zmiany eGFR (pierwotna analiza skuteczności)[^]	12 mies.	Ogółem		-3,16 (0,14)**	680	-4,17 (0,14)**	682	1,01 (0,62; 1,40)	TAK p<0,001
			Płeć	Mężczyźni	-3,16 (b/d)	346	-4,40 (b/d)	330	1,24 (b/d)	TAK
				Kobiety	-3,16 (b/d)	334	-3,95 (b/d)	352	0,80 (b/d)	TAK
			Wiek	≤55 r.ż.	-3,28 (b/d)	582	-4,44 (b/d)	584	1,15 (b/d)	TAK
				>55 r.ż.	-2,34 (b/d)	98	-2,56 (b/d)	98	0,13 (b/d)	NIE
			Rasa	Biała	-3,15 (b/d)	624	-4,23 (b/d)	628	1,08 (b/d)	TAK
				Inna	-3,27 (b/d)	56	-3,51 (b/d)	54	0,24 (b/d)	NIE
			Wartość początkowa eGFR	≤45 ml/min/1,73 m ²	-3,45 (b/d)	440	-4,34 (b/d)	435	0,90 (b/d)	TAK
				>45 ml/min/1,73 m ²	-2,68 (b/d)	240	-3,90 (b/d)	247	1,22 (b/d)	TAK
			Stadium PChN	2.	-2,49 (b/d)	32	-3,91 (b/d)	39	1,42 (b/d)	NIE
				3a	-2,70 (b/d)	209	-4,04 (b/d)	201	1,34 (b/d)	TAK
				3b	-3,28 (b/d)	301	-3,96 (b/d)	314	0,68 (b/d)	TAK
				4.	-3,78 (b/d)	138	-5,02 (b/d)	128	1,24 (b/d)	TAK
Region	Stany Zjednoczone Ameryki	-3,06 (b/d)	293	-3,96 (b/d)	290	0,90 (b/d)	TAK			

²⁴ ang. slope of the change in the estimated GFR

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych		TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*
					LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Spadek zmiany eGFR (analiza MMRM) ^{^^}	Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia		Inny	-3,23 (b/d)	387	-4,33 (b/d)	392	1,10 (b/d)	TAK
			Ogółem		-4,84 (0,24)	565	-4,22 (0,24)	620	-0,62 (-1,13; -0,11)	TAK p=0,017
			Ogółem		-3,02 (0,21)	668	-4,66 (0,22)	663	1,63 (1,15; 2,12)	TAK p<0,001
	Spadek zmiany eGFR (analiza wrażliwości S1) ^{^^^}	12 mies.	Ogółem		-3,19 (0,14)	b/d	-4,16 (0,14)	b/d	0,98 (0,59; 1,37)	TAK p<0,001

*informacje przedstawione przez autorów badania

**dane przedstawione w publikacji, natomiast w treści suplementu do publikacji *Torres 2017* odnaleziono informację, że średnia (SE) zmiana w grupie TOL+BSC wynosiła -3,16 (0,30) ml/min/1,73 m², w grupie PLC+BSC wynosiła -4,17 (0,22) ml/min/1,73 m², a MD 1,01 ml/min/1,73 m²

[^]zmiany przedstawiono w przeliczeniu rocznym względem czasu uczestnictwa każdego chorego w badaniu (z uwzględnieniem czasu trwania badania i gwałtownego efektu działania tolwaptanu)

^{^^}wyniki analizy opartej na modelu powtarzanych pomiarów

^{^^^}wyniki analizy wrażliwości, podczas której dane z okresu obserwacji po zastosowanym leczeniu wykorzystane we wcześniej zdefiniowanej analizie pierwotnej zastąpiono danymi z 12 mies. okresu obserwacji

3.14. 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.

Jak wskazano w rozdziale 3.6.2 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*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- jakość życia;
- parametry moczu.

Okres obserwacji chorych wynosił 12 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. 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.

Według 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 i KDQOL-SF

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
SF-36 [T Score]**								
<i>Bern ADPKD (Anderegg 2020)</i>	Funkcjonowanie fizyczne	12 mies.	52,6 [^] (3,17)	23	49,9 (7,51)	45	2,70 (0,15; 5,25)	TAK
	Pełnienie roli fizycznej		51,7 (11,37)	23	50,6 (12,07)	43	1,10 (-4,78; 6,98)	NIE
	Ból ciała		54,9 [^] (8,02)	22	53,5 [^] (9,26)	45	1,40 (-2,91; 5,71)	NIE
	Zdrowie ogólne		49,8 (12,57)	22	46,7 [^] (10,15)	44	3,10 (-2,95; 9,15)	NIE
	Witalność		49,8 (9,47)	22	49,4 (11,34)	44	0,40 (-4,79; 5,59)	NIE
	Funkcjonowanie społeczne		53,4 [^] (7,24)	23	52,5 (8,92)	45	0,90 (-3,04; 4,84)	NIE
	Pełnienie roli emocjonalnej		53,2 (11,13)	23	52,5 (12,85)	43	0,70 (-5,25; 6,65)	NIE
	Zdrowie mentalne		51,9 (5,25)	22	50,8 (10,56)	43	1,10 (-2,74; 4,94)	NIE
	PCS		52,4 [^] (7,01)	21	50,4 (9,16)	41	2,00 (-2,10; 6,10)	NIE
	MCS		51,3 (7,15)	21	51,4 (10,63)	41	-0,10 (-4,57; 4,37)	NIE
KDQOL-SF								
<i>Bern ADPKD (Anderegg 2020)</i>	Objaw/problem	12 mies.	86,3 (10,89)	23	83,7 (13,30)	47	2,60 (-3,25; 8,45)	NIE
	Wpływ choroby nerek		92,6 (7,96)	23	92,9 (13,15)	45	-0,30 (-5,33; 4,73)	NIE
	Obciążenie chorobą nerek		81,5 (14,29)	23	83,9 (21,32)	47	-2,40 (-10,84; 6,04)	NIE
	Status zatrudnienia		100,0 (0,00)	23	87,0 (29,57)	46	13,0*** (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
	Funkcje poznawcze		88,7 (9,30)	23	85,1 (14,04)	46	3,60 (-1,96; 9,16)	NIE
	Jakość interakcji społecznych		81,6 (12,47)	23	81,7 (14,33)	47	-0,10 (-6,64; 6,44)	NIE
	Funkcje seksualne		88,6 (24,91)	22	85,9 (25,98)	46	2,70 (-10,13; 15,53)	NIE
	Sen		66,8 (16,50)	23	70,9 (22,42)	47	-4,10 (-13,40; 5,20)	NIE
	Wsparcie społeczne		81,9 (15,92)	23	75,9 (28,31)	47	6,00 (-4,38; 16,38)	NIE
	Zadowolenie chorego		79,4 (15,76)	21	71,5 (17,44)	45	7,90 (-0,55; 16,35)	NIE
	Zdrowie ogólne		82,2 (11,03)	23	78,3 (14,67)	47	3,90 (-2,26; 10,06)	NIE

*SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI przedstawionego w badaniu

**średni wynik z 95% CI standaryzowany według norm ogólnej populacji Szwajcarii stratyfikowanej pod kątem wieku ze średnią (SD) wynoszącą 50 (10). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia

***na podstawie obliczeń własnych

^odchylenie od populacji ogólnej z prawdopodobieństwem >95%

3.14.2. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Zmiana parametrów moczu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		Różnica median* (95% CI)	IS
			Mediana (25; 75 percentyl)	N^	Mediana (25; 75 percentyl)	N^		
Zmiana parametrów moczu względem wartości początkowych								
<i>Bern ADPKD (Bargagli 2020)</i>	Względny współczynnik przesylenia szczawianem wapnia	12 mies.	-1,6 (-3,1; 0,063)	26	-0,10 (-0,93; 1,04)	54	-1,5 (b/d)	b/d
	Względny współczynnik przesylenia bruszytem		-0,080 (-0,26; 0,020)	26	0,060 (-0,090; 0,49)	54	-0,140 (b/d)	
	Względny współczynnik przesylenia kwasem moczowym		-0,69 (-1,4; -0,25)	26	-0,12 (-0,60; 0,29)	54	-0,57 (b/d)	
	Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		0 (-0,065; 0,060)	27	-0,010 (-0,030; 0,070)	59	0,010 (b/d)	
	Stosunek fosforanów do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		-0,18 (-0,44; 0,20)	27	0,15 (-0,17; 0,37)	59	-0,03 (b/d)	
	Stosunek magnezu do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		0,030 (0,010; 0,080)	27	0,020 (-0,060; 0,080)	58	0,010 (b/d)	
	Stosunek kwasu moczowego do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		0 (-0,035; 0,035)	27	0,010 (-0,020; 0,040)	58	-0,010 (b/d)	
	Stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		0 (0; 0,010)	27	0 (-0,010; 0,010)	57	0,0 (b/d)	
	Stosunek cytrynianu do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		0,010 (-0,015; 0,055)	27	0 (-0,030; 0,030)	58	0,010 (b/d)	
	Stosunek siarczanu do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		0,11 (-0,22; 0,29)	26	0,11 (-0,090; 0,37)	57	0,0 (b/d)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		Różnica median* (95% CI)	IS
			Mediana (25; 75 percentyl)	N^	Mediana (25; 75 percentyl)	N^		
	pH moczu		0,33 (0,17; 0,58)	27	0,060 (-0,21; 0,41)	55	0,27 (b/d)	
	Stosunek amoniaku do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]		-0,41 (-0,78; -0,030)	25	-0,12 (-0,45; 0,41)	56	-0,29 (b/d)	
	Miareczkowy stosunek kwasowości moczu do kreatyniny [mEq/ mmol na dobę]		-0,24 (-0,75; 0,043)	26	-0,058 (-0,36; 0,29)	54	0,182 (b/d)	
	Stosunek NAE do kreatyniny w moczu [mEq/ mmol na dobę]		-0,72 (-1,3; -0,46)	21	-0,12 (-0,77; 0,28)	53	-0,60 (b/d)	
	Stosunek NGIA do kreatyniny w moczu [mEq/ mmol na dobę]		1,8 (0,64; 3,7)	23	-0,22 (-0,95; 1,7)	56	2,02 (b/d)	
	Objętość moczu [l/dobę]		2,6 (1,4; 3,3)	27	0,62 (-0,34; 0,34)	59	1,98 (b/d)	
	Kopeptyna w osoczu [pmol/l]		16 (8,8; 22)	22	0,34 (-1,1; 1,4)	49	15,66 (b/d)	

*na podstawie obliczeń własnych

^liczba chorych dla których dostępne były dane

3.15. 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* (publikacja *Torres 2012*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *TEMPO 3:4* z publikacji *EMA 2015*.

Jak wskazano w rozdziale 3.6.2 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*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- parametry laboratoryjne.

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Zgon

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)	Zgon	Ogółem	36 mies.	0 (0,0)	961	0 (0,0)	483	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,00)	NIE
<i>TEMPO 3:4</i> (EMA 2015)	Zgon z powodu uszkodzenia wątrobowokomórkowego			0 (0,0)	961	0 (0,0)	483	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,00)	NIE

3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu *TEMPO 3:4*, w czasie 36 miesięcy obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane 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 ciężkich zdarzeń niepożądanych 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 ciężkich zdarzeń niepożądanych, 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).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	36 mies.	177 (18,4)	961	95 (19,7)	483	0,92 (0,70; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Zakażenie torbieli nerki	Ogółem	36 mies.	6 (0,6)	961	4 (0,8)	483	0,75 (0,21; 2,68)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Krwotok torbieli nerki			3 (0,3)		4 (0,8)		0,38 (0,08; 1,68)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Ból głowy	Ogółem	36 mies.	5 (0,5)	961	0 (0,0)	483	4,51 (0,70; 29,00)	0,01 (-0,0004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia oka											
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Jaskra o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	36 mies.	1 (0,1)	961	0 (0,0)	483	4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Ból w klatce piersiowej	Ogółem	36 mies.	8 (0,8)	961	2 (0,4)	483	2,02 (0,43; 9,54)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)^</i>	Palpitacje			1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
	Palpitacje i omdlenie			1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
	Utrata przytomności			2 (0,2)		0 (0,0)		4,50 (0,24; 84,95)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Bradykardia			0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Nadciśnienie	Ogółem	36 mies.	1 (0,1)	961	3 (0,6)	483	0,17 (0,02; 1,61)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Zapalenie wyrostka robaczkowego	Ogółem	36 mies.	1 (0,1)	961	4 (0,8)	483	0,12 (0,01; 1,12)	-0,01 (-0,02; 0,001)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia wątroby powstałe w czasie trwania leczenia	Ogółem	36 mies.	22 (2,3)**	961	5 (1,0)	483	2,24 (0,84; 5,95)	0,01 (-0,0005; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Ogółem	36 mies.	5 (0,5)	961	5 (1,0)	483	0,50 (0,14; 1,74)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n/d	NIE
	Kamica nerkowa			2 (0,2)		3 (0,6)		0,33 (0,06; 2,00)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ból nerki			1 (0,1)		4 (0,8)		0,12 (0,01; 1,12)	-0,01 (-0,02; 0,001)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych			1 (0,1)		3 (0,6)		0,17 (0,02; 1,61)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z interakcjami między lekami	Ogółem	36 mies.	0 (0,0)	961	0 (0,0)	483	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEMPO 3:4 (Torres 2012)*	Podwyższona aktywność AIAT	Ogółem	36 mies.	9 (0,9)	961	2 (0,4)	483	2,27 (0,49; 10,56)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Podwyższona aktywność AspAT			9 (0,9)		2 (0,4)		2,27 (0,49; 10,56)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
TEMPO 3:4 (EMA 2015)	Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami anafilaktycznymi	Ogółem	36 mies.	10 (1,0)	961	1 (0,2)	483	5,07 (0,65; 39,71)	0,01 (0,0007; 0,02)	10 (50; 1428)	TAK
	Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami anafilaktycznymi (reakcja anafilaktyczna i niewydolność oddechowa)			2 (0,2) ^{^^}		1 (0,2)		1,01 (0,09; 11,11)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Krwotok podpajęczynówkowy			0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

*w przeglądzie centralnych i lokalnych danych laboratoryjnych z narracyjnych doniesień o ciężkich zdarzeniach niepożądanych i zdarzeniach prowadzących do przerwania udziału chorego w badaniu zidentyfikowano 2 chorych z grupy TOL, którzy mieli jednocześnie podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowej (>3 x GGN) i podwyższone stężenie bilirubiny (>2 x GGN). We wszystkich przypadkach nieprawidłowości albo ustąpiły podczas leczenia, albo powróciły do wartości odnotowanej na początku badania po przerwaniu stosowania lub odstawieniu leku

**w publikacji EMA 2015 wskazano, że w przypadku 2 chorych stosujących TOL spełniono kryteria potencjalnie ciężkiego uszkodzenia wątroby, określonego na podstawie stopnia podwyższenia aktywności aminotransferaz i całkowitej bilirubiny, braku dowodów na cholestazę i wykluczenia innych przyczyn (w opinii niezależnego, zaślepionego komitetu)

[^]żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu

^{^^}reakcja anafilaktyczna zgłoszona została od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i miała umiarkowany stopień nasilenia. Zdarzenie uznano za niezwiązane ze stosowaniem TOL. Niewydolność oddechowa także miała umiarkowany stopień nasilenia i wystąpiła po 33. miesiącu badania. Zdarzenie wystąpiło w wyniku zwiększonego obciążenia wątroby i wysięku opłucnowego / osierdziowego. Żadne z tych 2 zdarzeń nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu

3.15.3. Zdarzenia niepożądane

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych uczestniczących w badaniu *TEMPO 3:4*.

3.15.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane 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). Zdarzenia niepożądane 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 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu częściej odnotowano w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012, EMA 2015)</i>	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem	Ogółem	36 mies.	941 (97,9)	961	469 (97,1)	483	1,40 (0,70; 2,81)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem		203 (21,1)		88 (18,2)		1,20 (0,91; 1,59)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Ogółem [^]		148 (15,4)*		24 (5,0)		3,48 (2,23; 5,44)	0,10 (0,07; 0,13)	10 (7; 14)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Stadium 2. PChN		68 (14,6)	465	11 (4,9)	224	3,32 (1,72; 6,41)	0,10 (0,05; 0,14)	10 (7; 20)	TAK
		Stadium 3. PChN		24 (14,7)	163	3 (3,5)	85	4,72 (1,38; 16,16)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK

*w grupie badanej odpowiednio 8,3% i 1,2% chorych przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń związanych z utratą wody (głównie w pierwszym miesiącu) i zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby

[^]w publikacji *EMA 2015* wskazano odpowiednio 15,0% i 4,3% – przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.15.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	36 mies.	210 (21,9)*	961	111 (23,0)	483	0,94 (0,72; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych			82 (8,5)		42 (8,7)		0,98 (0,66; 1,45)	-0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
				80 (8,3)**		61 (12,6)		0,63 (0,44; 0,89)	-0,04 (-0,08; -0,01)	25 (13; 100)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>	Zakażenie dróg moczowych	Stadium 2. PChN		57 (12,3)	465	32 (14,3)***	224	0,84 (0,53; 1,34)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN		7 (4,3)	163	11 (12,9)	85	0,30 (0,11; 0,81)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 100)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Grypa	Ogółem		75 (7,8)	961	38 (7,9)	483	0,99 (0,66; 1,49)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Zapalenie oskrzeli		58 (6,0)	33 (6,8)		0,88 (0,56; 1,36)		-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
	Zapalenie żołądka i jelit		54 (5,6)	21 (4,3)		1,31 (0,78; 2,20)		0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
	Zapalenie zatok		53 (5,5)	23 (4,8)		1,17 (0,71; 1,93)		0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	Zakażenie ucha		22 (2,3)	7 (1,4)		1,59 (0,68; 3,76)		0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
	Zakażenie wirusowe		21 (2,2)	13 (2,7)		0,81 (0,40; 1,63)		-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit			20 (2,1)		6 (1,2)		1,69 (0,67; 4,24)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła			16 (1,7)		16 (3,3)		0,49 (0,24; 1,00)	-0,02 (-0,03; 0,001)	n/d	NIE
	Katar			14 (1,5)		11 (2,3)		0,63 (0,29; 1,41)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Zapalenie pęcherza			11 (1,1)		12 (2,5)		0,45 (0,20; 1,04)	-0,01 (-0,03; 0,002)	n/d	NIE
	Zakażenie torbieli nerki			9 (0,9)		13 (2,7)		0,34 (0,15; 0,81)	-0,02 (-0,03; -0,002)	50 (34; 500)	TAK

* w suplemencie wskazano 211 (22,0%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

** w suplemencie wskazano 81 (8,4%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji wskazano 14,2% – przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.15.3.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 35.
Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
TEMPO 3:4 (EMA 2015)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem			45 (4,7)		19 (3,9)		1,20 (0,69; 2,07)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
	Ogółem			16 (1,7)*		2 (0,4)		4,07 (0,93; 17,78)	0,01 (0,003; 0,02)	NIE
	Rak podstawnokomórkowy			8 (0,8)		1 (0,2)		4,05 (0,50; 32,44)	0,01 (-0,0008; 0,01)	NIE
	Rak piersi			3 (0,3)		1 (0,2)		1,51 (0,16; 14,55)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
	Czerniak złośliwy			2 (0,2)		0 (0,0)		4,50 (0,24; 84,95)	0,00 (-0,002; 0,01)	NIE
	Rak szyjki macicy stadium 0.			1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Przewlekła białaczka szpikowa			1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Mięsak Kaposiego			1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Czerniak <i>in situ</i>			1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Rak kolczystokomórkowy			0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
	Nowotwory o nieokreślonym stopniu złośliwości	Ogółem			0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
		Rak tarczycy			0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE

*żadne ze zdarzeń nie zostało uznane przez badacza za potencjalnie związane z badanym lekiem

**u większości chorych (tj. 10 z 16 chorych) występowały obecnie lub w wywiadzie czynniki ryzyka rozwoju nowotworu. Czas do wystąpienia nowotworu (bez względu na jego rodzaj) mieścił się w zakresie od 121 do 1 088 dni po rozpoczęciu terapii TOL

3.15.3.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 36.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)	Niedokrwistość	Ogółem	36 mies.	27 (2,8)	961	24 (5,0)	483	0,55 (0,32; 0,97)	-0,02 (-0,04; 0,0004)	NIE

3.15.3.5. Zaburzenia układu immunologicznego

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu immunologicznego nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)	Alergia sezonowa	Ogółem	36 mies.	26 (2,7)	961	10 (2,1)	483	1,32 (0,63; 2,75)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

3.15.3.6. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Hiperglikemia/nowy przypadek cukrzycy	Ogółem	36 mies.	739 (76,9)	961	199 (41,2)	483	4,75 (3,75; 6,01)	0,36 (0,31; 0,41)	NNH=2 (2; 3)	TAK*
	Hiperglikemia/nowy przypadek cukrzycy po wykluczeniu występowania pragnienia i wielomoczu			177 (18,4)		82 (17,0)		1,10 (0,83; 1,47)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Nadmierne pragnienie			100 (10,4)		17 (3,5)		3,18 (1,88; 5,39)	0,07 (0,04; 0,09)	NNH=14 (11; 25)	TAK
	Zmniejszone łaknienie			69 (7,2)		5 (1,0)		7,40 (2,96; 18,45)	0,06 (0,04; 0,08)	NNH=16 (12; 25)	TAK
	Hiperurykemia			37 (3,9)		9 (1,9)		2,11 (1,01; 4,41)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
	Dna moczanowa**			28 (2,9)		7 (1,4)		2,04 (0,88; 4,71)	0,01 (-0,0004; 0,03)	n/d	NIE
	Hipernatremia			27 (2,8)		5 (1,0)		2,76 (1,06; 7,22)	0,02 (0,004; 0,03)	NNH=50 (33; 250)	TAK
	Hipercholesterolemia			26 (2,7)		12 (2,5)		1,09 (0,55; 2,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Odwodnienie	18 (1,9)	11 (2,3)	0,82 (0,38; 1,75)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE				
Hiperglikemia	6 (0,6)	10 (2,1)	0,30 (0,11; 0,82)	-0,01 (-0,03; -0,0008)	NNT=100 (34; 1 250)	TAK					

*w dokumencie *EMA 2015* wskazano, że różnica między grupami wynikała głównie ze zwiększonej częstości występowania pragnienia i wielomoczu

**żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za zdarzenie o ciężkim nasileniu ani nie prowadziło do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przerwania udziału w badaniu

3.15.3.7. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia psychiczne nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 39.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia psychiczne										
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Bezsennaść	Ogółem	36 mies.	55 (5,7)	961	21 (4,3)	483	1,34 (0,80; 2,24)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
	Depresja			42 (4,4)		21 (4,3)		1,01 (0,59; 1,72)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Niepokój			30 (3,1)		8 (1,7)		1,91 (0,87; 4,21)	0,01 (-0,001; 0,03)	NIE
	Stres			9 (0,9)		10 (2,1)		0,45 (0,18; 1,11)	-0,01 (-0,03; 0,003)	NIE

3.15.3.8. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu nerwowego nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Ból głowy*	Ogółem	36 mies.	240 (25,0)	961	120 (24,8)	483	1,01 (0,78; 1,30)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)			109 (11,3)		42 (8,7)		1,34 (0,92; 1,95)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
	Migrena			22 (2,3)		10 (2,1)		1,11 (0,52; 2,36)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
	Zaburzenia odczuwania smaku			21 (2,2)		7 (1,4)		1,52 (0,64; 3,60)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
	Parestezja			19 (2,0)		13 (2,7)		0,73 (0,36; 1,49)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
	Niedoczulica			15 (1,6)		12 (2,5)		0,62 (0,29; 1,34)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

*w suplemencie wskazano odpowiednio 241 (25,1%) i 121 (25,1%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.15.3.9. Zaburzenia oka

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia oka nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 41.
Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia oka										
TEMPO 3:4 (EMA 2015)	Jaskra ogółem [^] (jaskra, ból oka, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niewyraźne widzenie i zmniejszona ostrość wzroku)	Ogółem	36 mies.	20 (2,1)	961	5 (1,0)	483	2,03 (0,76; 5,45)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
	Jaskra (jaskra, jaskra otwartego kąta przesączania i wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego)			7 (0,7)		2 (0,4)		1,76 (0,37; 8,53)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE

[^]według danych przedstawionych w dokumencie u większości chorych przypadki jaskry, bólu oka, podwyższonego ciśnienia śródgałkowego, niewyraźnego widzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

[#]z wyjątkiem jednego przypadku w grupie PLC+BSC (zdarzenie niepożądane wystąpiło w 4. dniu), pozostałe zdarzenia wystąpiły w późniejszym okresie trwania badania (w większości po 2 lub 3 latach)

3.15.3.10. Zaburzenia ucha i błędnika

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zawrotów głowy nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 42.
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ucha i błędnika										
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)	Ogółem	36 mies.	24 (2,5)	961	18 (3,7)	483	0,66 (0,36; 1,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

3.15.3.11. Zaburzenia serca

Zdarzenia związane z arytmia oraz palpacje 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).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia serca											
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zdarzenia związane z arytmia	Ogółem	36 mies.	71 (7,4)	961	22 (4,6)	483	1,67 (1,02; 2,73)	0,03 (0,003; 0,05)	33 (20; 333)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Ból w klatce piersiowej			42 (4,4)		12 (2,5)		1,79 (0,94; 3,44)	0,02 (-0,0001; 0,04)	n/d	NIE
	Palpitacje*			34 (3,5)		6 (1,2)		2,92 (1,22; 6,99)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zawał mięśnia sercowego			7 (0,7)		3 (0,6)		1,17 (0,30; 4,56)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

3.15.3.12. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania nadciśnienia nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 44.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe										
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Nadciśnienie	Ogółem	36 mies.	309 (32,2)*	961	174 (36,0)	483	0,84 (0,67; 1,06)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE
	Niedociśnienie			30 (3,1)	961	15 (3,1)	483	1,01 (0,54; 1,89)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*w suplemencie wskazano 310 (32,3%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.15.3.13. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *TEMPO 3:4* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 45.
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Kaszel	Ogółem	36 mies.	77 (8,0)	961	38 (7,9)	483	1,02 (0,68; 1,53)	0,0 (-0,03; 0,03)	NIE
	Ból jamy ustnej i gardła			46 (4,8)		18 (3,7)		1,30 (0,74; 2,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
	Duszność			22 (2,3)		6 (1,2)		1,86 (0,75; 4,62)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE

3.15.3.14. Zaburzenia żołądka i jelit

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, zaparć i niestrawności. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit											
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Suchość w ustach	Ogółem	36 mies.	154 (16,0)	961	59 (12,2)*	483	1,37 (0,99; 1,89)	0,04 (0,0008; 0,08)	25 (12; 1 250)	TAK
	Biegunka			128 (13,3)		53 (11,0)		1,25 (0,89; 1,75)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Nudności			98 (10,2)		57 (11,8)		0,85 (0,60; 1,20)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zaparcia			81 (8,4)		12 (2,5)		3,61 (1,95; 6,69)	0,06 (0,04; 0,08)	16 (12; 25)	TAK
	Wymioty			79 (8,2)		40 (8,3)		0,99 (0,67; 1,48)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Niestrawność			76 (7,9)		16 (3,3)		2,51 (1,45; 4,35)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
	Ból nadbrzusza			63 (6,6)		42 (8,7)		0,74 (0,49; 1,11)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	Ból brzucha			62 (6,5)		32 (6,6)		0,97 (0,63; 1,51)	-0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Wzdęcie brzucha			47 (4,9)		16 (3,3)		1,50 (0,84; 2,68)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Refluks żołądkowo-przełykowy			43 (4,5)		16 (3,3)		1,37 (0,76; 2,45)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Dyskomfort w jamie brzusznej			29 (3,0)		10 (2,1)		1,47 (0,71; 3,05)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Przepuklina pępkowa			21 (2,2)		7 (1,4)		1,52 (0,64; 3,60)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Ból zęba			10 (1,0)		12 (2,5)		0,41 (0,18; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,0009)	n/d	NIE

*w suplemencie wskazano 60 (12,4%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.15.3.15. 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.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Torbiel wątroby	Ogółem	36 mies.	13 (1,4)	961	10 (2,1)	483	0,65 (0,28; 1,49)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Niewydolność wątroby			0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Przeszczepienie wątroby			0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby prowadzące do przerwania udziału w badaniu			6 (0,6)		0 (0,0)		4,52 (0,83; 24,70)	0,01 (0,0003; 0,01)	100 (100; 3 333)	TAK

3.15.3.16. 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).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Suchość skóry	Ogółem	36 mies.	47 (4,9)	961	8 (1,7)	483	3,05 (1,43; 6,51)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	Wysypka			40 (4,2)		9 (1,9)		2,29 (1,10; 4,75)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
	Świąd			33 (3,4)		13 (2,7)		1,29 (0,67; 2,47)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Egzema			19 (2,0)		3 (0,6)		3,23 (0,95; 10,96)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK

3.15.3.17. 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. Istotne 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.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 49.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Ból pleców	Ogółem	36 mies.	132 (13,7)*	961	88 (18,2)	483	0,71 (0,53; 0,96)	-0,04 (-0,09; -0,004)	25 (12; 250)	TAK
	Ból stawów			69 (7,2)		28 (5,8)		1,26 (0,80; 1,98)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Ból mięśni			50 (5,2)		16 (3,3)		1,60 (0,90; 2,84)	0,02 (-0,002; 0,04)	n/d	NIE
	Ból kończyn			42 (4,4)		27 (5,6)		0,77 (0,47; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	Ból mięśniowo-szkieletowy			37 (3,9)		17 (3,5)		1,10 (0,61; 1,97)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Skurcz mięśni			35 (3,6)		17 (3,5)		1,04 (0,57; 1,87)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Ból szyi			25 (2,6)		12 (2,5)		1,05 (0,52; 2,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie ścięgna			16 (1,7)		10 (2,1)		0,80 (0,36; 1,78)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Ból w boku			11 (1,1)		10 (2,1)		0,55 (0,23; 1,30)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

*w suplemencie wskazano 133 (13,8%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.15.3.18. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 50.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Wielomocz	Ogółem	36 mies.	368 (38,3)	961	83 (17,2)	483	2,99 (2,28; 3,92)	0,21 (0,17; 0,26)	NNH=4 (3; 5)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>		Stadium 2. PChN		165 (35,5)	465	37 (16,5)	224	2,78 (1,86; 4,15)	0,19 (0,12; 0,25)	NNH=5 (4; 8)	TAK
		Stadium 3. PChN		55 (33,7)	163	14 (16,5)	85	2,58 (1,34; 4,99)	0,17 (0,07; 0,28)	NNH=5 (3; 14)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Wielomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu	Ogółem		38 (4,0)	961	0 (0,0)	483	4,67 (2,36; 9,25)	0,04 (0,03; 0,05)	NNH=25 (20; 33)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Nokturia	Ogółem		280 (29,1)	961	63 (13,0)	483	2,74 (2,03; 3,70)	0,16 (0,12; 0,20)	NNH=6 (5; 8)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>		Stadium 2. PChN		137 (29,5)	465	29 (12,9)	224	2,81 (1,81; 4,35)	0,17 (0,10; 0,23)	NNH=5 (4; 10)	TAK
		Stadium 3. PChN		49 (30,1)	163	13 (15,3)	85	2,38 (1,21; 4,69)	0,15 (0,04; 0,25)	NNH=6 (4; 25)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Nokturia prowadząca do przerwania udziału w badaniu	Ogółem		9 (0,9)	961	1 (0,2)	483	4,56 (0,58; 36,07)	0,01 (-0,0000; 0,01)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Częstomocz	Ogółem	223 (23,2)	961	26 (5,4)	483	5,31 (3,48; 8,10)	0,18 (0,14; 0,21)	NNH=5 (4; 7)	TAK	
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>		Stadium 2. PChN	128 (27,5)	465	12 (5,4)	224	6,71 (3,62; 12,43)	0,22 (0,17; 0,27)	NNH=4 (3; 5)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Stadium 3. PChN		41 (25,2)	163	2 (2,4)	85	13,95 (3,28; 59,25)	0,23 (0,15; 0,30)	NNH=4 (3; 6)	TAK
TEMPO 3:4 (EMA 2015)	Częstomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu	Ogółem		15 (1,6)	961	0 (0,0)	483	4,56 (1,55; 13,40)	0,02 (0,01; 0,02)	NNH=50 (50; 100)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Ból nerki	Ogółem*		259 (27,0)	961	169 (35,0)	483	0,69 (0,54; 0,87)	-0,08 (-0,13; -0,03)	NNT=13 (8; 34)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN		129 (27,7)	465	72 (32,1)	224	0,81 (0,57; 1,15)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN		50 (30,7)	163	38 (44,7)	85	0,55 (0,32; 0,94)	-0,14 (-0,27; -0,01)	NNT=8 (4; 100)	TAK
TEMPO 3:4 (EMA 2015)		Ból nerki prowadzący do przerwania udziału w badaniu	Ogółem		2 (0,2)	961	3 (0,6)	483	0,33 (0,06; 2,00)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Krwimocz	Ogółem		75 (7,8)	961	68 (14,1)	483	0,52 (0,36; 0,73)	-0,06 (-0,10; -0,03)	NNT=17 (10; 34)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN		37 (8,0)	465	28 (12,5)**	224	0,61 (0,36; 1,02)	-0,05 (-0,10; 0,004)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN		17 (10,4)	163	15 (17,6)	85	0,54 (0,26; 1,15)	-0,07 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
TEMPO 3:4 (Torres 2012)		Kamica nerkowa	Ogółem		15 (1,6)	961	14 (2,9)	483	0,53 (0,25; 1,11)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d

*w suplemencie wskazano odpowiednio 260 (27,1%) i 171 (35,4%) – przyczyna rozbieżności jest nieznana

**w publikacji wskazano 12,4% – przyczyna rozbieżności jest nieznana

3.15.3.19. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 51.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/ NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Pragnienie	Ogółem	36 mies.	531 (55,3)	961	99 (20,5)	483	4,79 (3,71; 6,18)	0,35 (0,30; 0,40)	NNH=2 (2; 3)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2016)</i>		Stadium 2. PChN		266 (57,2)	465	43 (19,2)	224	5,63 (3,85; 8,23) ^a	0,38 (0,31; 0,45)	NNH=2 (2; 3)	TAK
		Stadium 3. PChN		87 (53,4)	163	20 (23,5)	85	3,72 (2,07; 6,70)	0,30 (0,18; 0,42)	NNH=3 (2; 5)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Pragnienie prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Ogółem	36 mies.	6 (0,6)	961	1 (0,2)	483	3,03 (0,36; 25,22)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Zmęczenie			131 (13,6)		47 (9,7)		1,46 (1,03; 2,08)	0,04 (0,005; 0,07)	NNH=25 (14; 200)	TAK
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zmęczenie prowadzące do przerwania udziału w badaniu			5 (0,5)		0 (0,0)		4,51 (0,70; 29,00)	0,01 (-0,0004; 0,01)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Obrzęk obwodowy			81 (8,4)		46 (9,5)		0,87 (0,60; 1,28)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Astenia			57 (5,9)		27 (5,6)		1,06 (0,66; 1,71)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Gorączka			45 (4,7)		42 (8,7)		0,52 (0,33; 0,80)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15; 100)	TAK
	Ból w klatce piersiowej	42 (4,4)	12 (2,5)	1,79 (0,94; 3,44)	0,02 (-0,0001; 0,04)	n/d	NIE				
	Złe samopoczucie	24 (2,5)	10 (2,1)	1,21 (0,57; 2,55)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE				

3.15.3.20. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki

Tabela 52.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
Badania diagnostyczne															
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2016)	Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby lub zaburzeniami w wynikach parametrów laboratoryjnych prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Stadium 2. PChN	36 mies.	7 (1,5)	465	2 (0,9)	224	1,70 (0,35; 8,23)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE				
		Stadium 3. PChN		3 (1,8)		163		1 (1,2)	85	1,57 (0,16; 15,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE		
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)	Podwyższone stężenie kreatyniny	Ogółem		135 (14,0)		961		71 (14,7)		483	0,95 (0,70; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
				<i>TEMPO 3:4</i> (EMA 2015)				Podwyższone stężenie glukozy	53 (5,5)		33 (6,8)		0,80 (0,51; 1,25)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d
Zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym stężeniem sodu**	50 (5,2)								7 (1,4)		3,73 (1,68; 8,30)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK	
	Zdarzenia niepożądane związane ze podwyższonym stężeniem kwasu moczowego			49 (5,1)				13 (2,7)			1,94 (1,04; 3,62)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK	
<i>TEMPO 3:4</i> (Torres 2012)				Obniżenie masy ciała				46 (4,8)	16 (3,3)		1,47 (0,82; 2,62)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
	Zwiększenie masy ciała							46 (4,8)	19 (3,9)		1,23 (0,71; 2,12)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
								Podwyższenie aktywności AIAT	39 (4,1)		17 (3,5)		1,16 (0,65; 2,07)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d
	Podwyższenie aktywności AspAT								36 (3,7)		16 (3,3)		1,14 (0,62; 2,07)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi*			24 (2,5)		6 (1,2)		2,04 (0,83; 5,02)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
	Podwyższenie aktywności gamma-glutamylu transferazy			23 (2,4)		11 (2,3)		1,05 (0,51; 2,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Podwyższenie stężenia mocznika we krwi			10 (1,0)		12 (2,5)		0,41 (0,18; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,0009)	n/d	NIE

*żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za zdarzenie o ciężkim nasileniu ani nie prowadziło do ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przerwania leczenia

**większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i zdarzenia te wystąpiły wcześniej po rozpoczęciu leczenia. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za ciężkie i nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu

3.15.3.21. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 53.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
<i>TEMPO 3:4 (Torres 2012)</i>	Naciągnięcie więzadła	Ogółem	36 mies.	14 (1,5)	961	11 (2,3)	483	0,63 (0,29; 1,41)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Reakcja anafilaktyczna*			243 (25,3)		97 (20,1)		1,35 (1,03; 1,76)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK

*w publikacji wskazano, że różnica między grupami była spowodowana głównie zwiększoną częstością występowania wysypki i duszności w grupie TOL. Wszystkie zgłoszone przypadki wysypki, świądu lub dyskomfortu w klatce piersiowej (w obu grupach) miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

3.15.4. Parametry laboratoryjne

Szczegółowe wyniki dotyczące zmian parametrów laboratoryjnych u chorych uczestniczących w badaniu *TEMPO 3:4* przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.4.1. 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 AIAT (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 tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Średnia wartość parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wartość parametrów laboratoryjnych									
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Stężenie sodu w surowicy [mEq/l]	Ogółem	36 mies.	141,6 (2,6)	961**	140,3 (2,3)	483**	1,30 (1,04; 1,56)	TAK
			Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia*	140,0 (2,3)		140,3 (2,3)		-0,30 (-0,55; -0,05)	TAK
	Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]		36 mies.	1,25 (0,5)		1,26 (0,6)		-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
			Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia	1,21 (0,5)		1,27 (0,6)		-0,06 (-0,12; 0,002)	NIE
	Stężenie azotu mocznikowego we krwi [mg/dl]		36 mies.	18,3 (7,6)		21,8 (7,9)		-3,50 (-4,35; -2,65)	TAK
			Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia	21,0 (7,4)		22,0 (7,6)		-1,00 (-1,82; -0,18)	TAK
	Stężenie kwasu moczowego [mg/dl]		36 mies.	6,5 (1,7)		5,9 (1,6)		0,60 (0,42; 0,78)	TAK
			Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia	5,9 (1,7)		5,9 (1,6)		0,00 (-0,18; 0,18)	NIE
	Aktywność AIAT [j.m./l]		36 mies.	20,8 (12,3)		20,1 (9,0)		0,70 (-0,42; 1,82)	NIE
			Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia	21,4 (11,5)		19,7 (10,0)		1,70 (0,55; 2,85)	TAK
Aktywność AspAT [j.m./l]	36 mies.	21,9 (15,6)	20,8 (5,8)	1,10 (-0,01; 2,21)	NIE				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Stężenie bilirubiny całkowitej [mg/dl]		Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia	21,4 (6,6)		20,9 (6,6)		0,50 (-0,22; 1,22)	NIE
			36 mies.	0,50 (0,25)		0,51 (0,27)		-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia		0,50 (0,24)	0,51 (0,24)		-0,01 (-0,04; 0,02)		NIE	
	36 mies.		8,3 (20,7)	9,4 (19,0)		-1,10 (-3,24; 1,04)		NIE	
	Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia		7,5 (18,7)	9,1 (20,1)		-1,60 (-3,75; 0,55)		NIE	
Wskaźnik albumina/kreatynina [mg/mmol]									

*ocenę przeprowadzono między 1. a 6. tygodniem po zakończeniu leczenia

**w badaniu nie podano informacji dotyczących liczby chorych dla których przedstawiono dane dla dodatkowego okresu obserwacji. Przyjęto, iż wartość N jest identyczna jak w przypadku 36 miesięcy okresu obserwacji. Wyniki dla dodatkowego okresu obserwacji należy jednak interpretować z ostrożnością

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.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 55.
Zmiana stężenia glukozy w surowicy względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TEMPO 3:4 (EMA 2015)</i>	Zmiana stężenia glukozy w surowicy względem wartości początkowej [mg/dl]	Ogółem	36 mies.	0,90 (17,38)	961	-0,36 (17,36)	483	1,26 (-0,64; 3,16)	NIE

3.15.4.2. 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 AIAT (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.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Częstość występowania potencjalnie istotnej klinicznie zmiany parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Potencjalnie istotna klinicznie zmiana parametrów laboratoryjnych											
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Podwyższone stężenie sodu w surowicy# [mEq/l]	Ogółem	36 mies.	38 (4,0)	961	7 (1,4)	483	2,80 (1,24; 6,32)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN		19 (4,1)	465	3 (1,3)	224	3,14 (0,92; 10,72)	0,03 (0,004; 0,05)	NNH=33 (20; 250)	TAK
		Stadium 3. PChN		11 (6,7)	163	0 (0,0)	85	4,88 (1,37; 17,40)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	Ogółem		159 (16,5)*	961	101 (20,9)**	483	0,75 (0,57; 0,99)	-0,04 (-0,09; -0,0004)	NNT=25 (12; 2500)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi [mg/dl]			150 (15,6)		142 (29,4)		0,44 (0,34; 0,58)	-0,14 (-0,18; -0,09)	NNT=8 (6; 12)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2012)				59 (6,1)***		8 (1,7)		3,88 (1,84; 8,20)	0,04 (0,03; 0,06)	NNH=25 (16; 33)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2016)	Podwyższone stężenie kwasu moczowego >7,5 [mg/dl]^^^	Stadium 2. PChN		180 (38,7)	465	55 (24,6)^	224	1,94 (1,36; 2,77)	0,14 (0,07; 0,21)	NNH=7 (4; 14)	TAK
		Stadium 3. PChN		117 (71,8)	163	42 (49,4)	85	2,60 (1,51; 4,49)	0,22 (0,10; 0,35)	NNH=4 (2; 10)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Podwyższona aktywność AIAT >2,5 x GGN [j.m./l]	Ogółem		47 (4,9)	961	6 (1,2)	483	4,09 (1,74; 9,63)	0,04 (0,02; 0,05)	NNH=25 (20; 50)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN	26 (5,6)	465	3 (1,3)	224	4,36 (1,31; 14,57)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (14; 50)	TAK	
		Stadium 3. PChN	12 (7,4)	163	2 (2,4)	85	3,30 (0,72; 15,09)	0,05 (-0,001; 0,10)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
TEMPO 3:4 (EMA 2015)	Obniżone stężenie glukozy [mg/dl]	Ogółem		37 (3,9) ^{^^}	961	18 (3,7)	483	1,03 (0,58; 1,84)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	b/d	
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Podwyższona aktywność AspAT [j.m./l]				31 (3,2)	961	4 (0,8)	483	3,99 (1,40; 11,37)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Stadium 2. PChN		17 (3,7)	465	2 (0,9)	224	4,21 (0,96; 18,39)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK	
		Stadium 3. PChN		8 (4,9)	163	1 (1,2)	85	4,34 (0,53; 35,25)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE	
TEMPO 3:4 (Torres 2012)		Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN [mg/dl]		Ogółem	9 (0,9)	961	9 (1,9)	483	0,50 (0,20; 1,26)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
TEMPO 3:4 (Torres 2016)		Podwyższone stężenie bilirubiny >2 x GGN		Stadium 2. PChN	1 (0,2)	465	3 (1,3)	224	0,16 (0,02; 1,53)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
				Stadium 3. PChN	1 (0,6)	163	0 (0,0)	85	4,58 (0,07; 284,57)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
TEMPO 3:4 (Torres 2012)	Obniżone stężenie sodu w surowicy [mEq/l]	Ogółem		1 (0,1)	961	1 (0,2)	483	0,50 (0,03; 8,04)	-0,001 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE	

*według autorów badania i danych z EMA 2015 16,7% (przyczyna rozbieżności jest nieznana)

**według autorów badania i danych z EMA 2015 21,0% (przyczyna rozbieżności jest nieznana)

***według autorów badania 6,2% (przyczyna rozbieżności jest nieznana)

[^]w publikacji wskazano 24,7% (przyczyna rozbieżności jest nieznana)

^{^^}żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za zdarzenie o ciężkim nasileniu ani nie prowadziło do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przerwania udziału w badaniu

^{^^^}w dokumencie wskazano odsetek 3,8% - brak jest możliwości dopasowania n do wskazanego odsetka. Konserwatywnie przyjęto więc, że zdarzenie wystąpiło w grupie badanej u 37 (3,9%) chorych

[#]potencjalnie istotne klinicznie podwyższenie stężenia sodu definiowano jako wartość wynoszącą >150 mmol/l w czasie dowolnej wizyty kontrolnej

3.16. 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* (publikacja *Torres 2018*) – otwartego przedłużenia badania *TEMPO 3:4*, w którym udział wzięli chorzy, którzy ukończyli badanie *TEMPO 3:4*.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla 24 miesięcy obserwacji chorych w badaniu *TEMPO 4:4*. Należy jednak pamiętać, że 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;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia.

Szczegółowe wyniki podano w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. 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.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki

Tabela 57.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL→TOL	
			n (%)	N
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Zgon*	24 mies.	4** (0,7)	557

*częstość występowania zgonów odnotowanych od pierwszego podania TOL do 24 mies. w ramach badania *TEMPO 4:4*; uwzględniono również chorych, którzy przegrali leczenie

**4 zgony odnotowane zostały w czasie 24 mies. badania *TEMPO 4:4*; wszystkie przypadki zgonu wystąpiły po przerwaniu stosowania TOL. Powodami wystąpienia zgonu były: zatrzymanie akcji serca, rana postrzałowa, tętniak śródczaszkowy i krwotok podpajęczynówkowy

3.16.2. 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.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki

Tabela 58.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL→TOL	
			n (%)	N
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*	24 mies.	89 (16,0)	557

*ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane od momentu pierwszego podania TOL do 24 mies. w ramach badania *TEMPO 4:4*; uwzględniono również chorych, którzy przegrali leczenie

3.16.3. 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.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki

Tabela 59.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	OBS	TOL→TOL	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 mies.	516 (92,6)**	557
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu		30 (5,4)	557
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Zapalenie nosogardzieli	24 mies.	62 (11,1)	557
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Pragnienie	24 mies.	260 (46,7)	557
	Nadmierne pragnienie		61 (11,0)	557
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Ból głowy	24 mies.	58 (10,4)	557
	Zawroty głowy		18 (3,2)	557
Zaburzenia naczyniowe				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Nadciśnienie	24 mies.	160 (28,7)	557
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Suchość w ustach	24 mies.	45 (8,1)	557
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Podwyższona aktywność AIAT lub AspAT ≥ 3 x GGN	24 mies.	14 (2,5)	557
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Ból nerki	24 mies.	98 (17,6)	557
	Wielomocz		229 (41,1)	557
	Nokturia		142 (25,5)	557
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>TEMPO 4:4</i> (Torres 2018)	Zmęczenie	24 mies.	38 (6,8)	557

*zdarzenia niepożądane odnotowane od momentu pierwszego podania TOL do 24 mies. w ramach badania *TEMPO 4:4*; uwzględniono również chorych, którzy przerwali leczenie

**w publikacji podano 92,3% - przyczyna rozbieżności jest nieznana

3.17. Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania *REPRISE*

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 *REPRISE* (publikacja *Torres 2017*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *REPRISE* 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;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- parametry laboratoryjne.

3.17.1. 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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 60.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>REPRISE (Torres 2017)</i>	Zgon ogółem	12 mies.	0 (0,0)	681	1 (0,1)*	685	0,14 (0,003; 6,86)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>REPRISE (EMA 2018)</i>	Zgon z powodu wystąpienia działań niepożądanych	12 mies.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE

*zgon w wyniku wypadku komunikacyjnego

3.17.2. 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 AIAT 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.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 61.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
REPRISE (Torres 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 mies.	85 (12,5)	681	60 (8,8)	685	1,49 (1,05; 2,11)	0,04 (0,005; 0,07)	25 (14; 200)	TAK
REPRISE (EMA 2018)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia ogółem									
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
REPRISE (EMA 2018)	Krwotok torbieli nerki	12 mies.	3 (0,4)	681	2 (0,3)	685	1,51 (0,25; 9,07)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
REPRISE (Torres 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby (SMQ)*,**	12 mies.	31 (4,6)	681	4 (0,6)	685	8,12 (2,85; 23,13)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
REPRISE (EMA 2018)	Niewydolność nerek	12 mies.	2 (0,3)	681	3 (0,4)	685	0,67 (0,11; 4,02)	-0,001 (-0,008; 0,005)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
REPRISE (EMA 2018)	Podwyższenie aktywności wątrobowych**	12 mies.	11 (1,6)	681	1 (0,1)	685	11,23 (1,45; 87,22)	0,01 (0,005; 0,02)	100 (50; 200)	TAK
	Podwyższenie aktywności AIAT**		8 (1,2)		0 (0,0)		7,51 (1,87; 30,14)	0,01 (0,003; 0,02)	100 (50; 333)	TAK
	Podwyższone parametry w badaniach dot. czynności wątroby**		4 (0,6)		2 (0,3)		2,02 (0,37; 11,05)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Podwyższenie aktywności transaminaz > 3 x GGN i bilirubiny > 2 x GGN		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane spełniające kryteria co najmniej jednego z pięciu standardowych zapytań MedDRA (SMQ): (1) zdarzenia niepożądane związane z cholestazą i żółtaczką wątrobową; (2) niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość lub inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby; (3) nieinfekcyjne zapalenie wątroby; (4) badania diagnostyczne związane z czynnością wątroby oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe; (5) zaburzenia procesu krzepnięcia związane z wątrobą oraz zaburzenia krwawienia

**zdarzenia niepożądane szczególne zainteresowania

3.17.3. 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 AIAT 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 znamiennych 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).

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
REPRISE (EMA 2018)	Zdarzenia niepożądane ogółem	12 mies.	581 (85,3)	681	564 (82,3)	685	1,25 (0,93; 1,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
REPRISE (Torres 2017)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem		581 (85,3)		564 (82,3)		1,25 (0,93; 1,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
REPRISE (EMA 2018)	Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie powstałe w czasie leczenia		569 (83,6)		556 (81,2)		1,18 (0,89; 1,56)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia		70 (10,3)		50 (7,3)		1,45 (1,00; 2,13)	0,03 (-0,0002; 0,06)	n/d	NIE
REPRISE (Torres 2017)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu ogółem		65 (9,5)		15 (2,2)		4,71 (2,66; 8,35)	0,07 (0,05; 0,10)	14 (10; 20)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
REPRISE (Torres 2017)	Obrzęk obwodowy	12 mies.	30 (4,4)	681	45 (6,6)	685	0,66 (0,41; 1,05)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NIE
	Pragnienie		27 (4,0)		13 (1,9)		2,13 (1,09; 4,17)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK
	Nadmierne pragnienie		12 (1,8)		3 (0,4)		4,08 (1,15; 14,51)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
REPRISE (Torres 2017)	Ból głowy	12 mies.	55 (8,1)	681	59 (8,6)	685	0,93 (0,64; 1,37)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia oka										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
REPRISE (EMA 2018)	Jaskra***	12 mies.	0 (0,0)	681	0 (0,0)	685	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
REPRISE (Torres 2017)	Nadciśnienie	12 mies.	73 (10,7)	681	79 (11,5)	685	0,92 (0,66; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
REPRISE (Torres 2017)	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	12 mies.	72 (10,6)	681	84 (12,3)	685	0,85 (0,61; 1,18)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		59 (8,7)	681	58 (8,5)	685	1,03 (0,70; 1,50)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
REPRISE (Torres 2017)	Biegunka	12 mies.	47 (6,9)	681	23 (3,4)	685	2,13 (1,28; 3,56)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
	Suchość w ustach		13 (1,9)		6 (0,9)		2,20 (0,83; 5,83)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
REPRISE (Torres 2017)	Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby (SMQ)*, ***	12 mies.	74 (10,9)	681	36 (5,3)	685	2,20 (1,45; 3,32)	0,06 (0,03; 0,08)	16 (12; 33)	TAK
	Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby (SMQ)* prowadzące do przerwania udziału w badaniu		11 (1,6)		1 (0,1)		11,23 (1,45; 87,22)	0,01 (0,005; 0,02)	100 (50; 200)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
REPRISE (Torres 2017)	Ból pleców	12 mies.	34 (5,0)	681	41 (6,0)	685	0,83 (0,52; 1,32)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
REPRISE (EMA 2018)	Dna moczanowa***		12 (1,8)		5 (0,7)		2,44 (0,85; 6,96)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
REPRISE (Torres 2017)	Ból nerki	12 mies.	113 (16,6)	681	130 (19,0)	685	0,85 (0,64; 1,12)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych		39 (5,7)		55 (8,0)		0,70 (0,46; 1,06)	-0,02 (-0,05; 0,004)	n/d	NIE
	Krwimocz		37 (5,4)		35 (5,1)		1,07 (0,66; 1,72)	0,003 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Wielomocz		36 (5,3)		11 (1,6)		3,42 (1,73; 6,78)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK
	Nokturia		32 (4,7)		12 (1,8)		2,77 (1,41; 5,42)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	Zdarzenia niepożądane związane z utratą wody** prowadzące do przerwania udziału w badaniu		14 (2,1)		1 (0,1)		14,36 (1,88; 109,48)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
REPRISE (Torres 2017)	Zmęczenie	12 mies.	46 (6,8)	681	24 (3,5)	685	2,00 (1,20; 3,31)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK
Badania diagnostyczne										
REPRISE (Torres 2017)	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	12 mies.	46 (6,8)	681	46 (6,7)	685	1,01 (0,66; 1,54)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
REPRISE (EMA 2018)	Podwyższona aktywność AIAT***		25 (3,7)		9 (1,3)		2,86 (1,33; 6,18)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych***		17 (2,5)		3 (0,4)		5,82 (1,70; 19,95)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Podwyższona aktywność AspAT***		15 (2,2)		11 (1,6)		1,38 (0,63; 3,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Podwyższona aktywność transaminaz***		10 (1,5)		5 (0,7)		2,03 (0,69; 5,96)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi***		7 (1,0)		0 (0,0)		7,50 (1,70; 33,10)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK

*zdarzenia niepożądane spełniające kryteria co najmniej jednego z pięciu standardowych zapytań MedDRA: (1) zdarzenia niepożądane związane z cholestazą i żółtaczką wątrobową; (2) niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość lub inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby; (3) nieinfekcyjne zapalenie wątroby; (4) badania diagnostyczne związane z czynnością wątroby oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe; (5) zaburzenia procesu krzepnięcia związane z wątrobą oraz zaburzenia krwawienia

**w tym: wielomocz, nokturia, pragnienie, suchość w ustach oraz nadmierne pragnienie

***zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

3.17.4. Parametry laboratoryjne

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 63.
Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Potencjalnie istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych										
REPRISE (Torres 2017)	Podwyższone stężenie azotu moczniowego we krwi >22 [mg/dl]	12 mies.	163 (23,9)	681	218 (31,8)	685	0,67 (0,53; 0,86)	-0,08 (-0,13; -0,03)	NNT=13 (8; 34)	TAK
	Podwyższone stężenie kreatyniny >1,33 wartości przed randomizacją [mg/dl]		46 (6,8)		129 (18,8)		0,31 (0,22; 0,45)	-0,12 (-0,16; -0,09)	NNT=9 (7; 12)	TAK
	Podwyższona aktywność AIAT >3 x GGN [j./l]*^		38 (5,6)**		8 (1,2)		5,00 (2,32; 10,80)	0,04 (0,03; 0,06)	NNH=25 (16; 33)	TAK
	Podwyższona aktywność AspAT >3 x GGN [j./l]		24 (3,5)		6 (0,9)		4,13 (1,68; 10,18)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	TAK
	Podwyższona aktywność AIAT >5 x GGN [j./l]		23 (3,4)		5 (0,7)		4,75 (1,80; 12,58)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	TAK
	Podwyższone stężenie glukozy ≥115 [mg/dl]		22 (3,2)		18 (2,6)		1,24 (0,66; 2,33)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Podwyższone stężenie potasu >GGN [mEq/l]		16 (2,3)		7 (1,0)		2,33 (0,95; 5,70)	0,01 (-0,0004; 0,03)	n/d	NIE
	Obniżone stężenie sodu ≤135 [mEq/l]		8 (1,2)		18 (2,6)		0,44 (0,19; 1,02)	-0,01 (-0,03; -0,0001)	NNT=100 (34; 10 000)	TAK
	Podwyższona aktywność AIAT >10 x GGN [j./l]		8 (1,2)		4 (0,6)		2,02 (0,61; 6,75)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	Obniżone stężenie glukozy ≤65 [mg/dl]		4 (0,6)		5 (0,7)		0,80 (0,21; 3,01)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Podwyższone stężenie sodu ≥146 [mEq/l]		4 (0,6)		0 (0,0)		7,47 (1,05; 53,11)	0,01 (-0,0005; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Obniżone stężenie potasu <DGN [mEq/l]		2 (0,3)		1 (0,1)		2,01 (0,18; 22,27)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	Podwyższone stężenie bilirubiny >2 x GGN [μmol/l]		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

*we wszystkich przypadkach podwyższona aktywność enzymów wątrobowych powracał do normy po przerwaniu lub zakończeniu leczenia. Nie odnotowano przypadków trwałych powikłań, a także u żadnego z chorych nie wystąpiło jednoczesne podwyższenie stężenia bilirubiny >2 x GGN

**u 29 chorych w grupie TOL+BSC, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej z powodu wystąpienia potencjalnie istotnego klinicznie podwyższenia AIAT (>3 x GGN) wartości parametru wróciły do normy. U 9 chorych, którzy nie przerwali leczenia po wystąpieniu tej nieprawidłowości, wartości parametru również wróciły do normy z wyjątkiem 1 chorego – u tego chorego wystąpiły 4 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podwyższonymi parametrami w badaniach dot. czynności wątroby, w wyniku czego chory przerwał leczenie tolwaptanem, po przerwaniu leczenia zdarzenia ustąpiły

^ wg autorów badania HR (95% CI) ryzyko wystąpienia pierwszego podwyższenia aktywności AIAT >3 x GGN wynosił 4,91 (2,29; 10,53). Według autorów badania podwyższenie aktywności AIAT zaczęto obserwować w ok. 2-3 mies. od rozpoczęcia przyjmowania zaplanowanego leczenia i utrzymywało się ono przez 12 mies. czasu trwania badania. Uznano, że u 11 chorych podwyższenie tego parametru >3 x GGN było prawdopodobnie związane z TOL. Dodatkowo stwierdzono, że 2 zdarzenia podwyższenia aktywności AIAT <3 x GGN również były prawdopodobnie związane z interwencją badaną

3.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.18.1. Ocena na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018* i dokumentu *EMA 2015*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018* i dokumentu *EMA 2015*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2018*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Jinarc® należą:

- działania niepożądane związane z utratą wody i odwodnienie;
- zaburzenia czynności nerek związane z odwodnieniem;
- zbyt szybki wzrost stężenia sodu w surowicy i następstwa neurologiczne (encefalopatia, demielinizacja osmotyczna)
- hiper- / hipoglikemia i nowe przypadki cukrzycy;
- hiperurykemia, dna moczanowa;
- hipernatremia u chorych z niewydolnością serca;
- hiperkaliemia u chorych z niewydolnością serca;
- interakcja z inhibitorami CYP3A4;
- interakcja z induktorami CYP3A4;
- interakcja z agonistami receptora wazopresyny;
- interakcje farmakodynamiczne tolwaptanu i skojarzonej terapii lekami moczopędnymi, prowadzące do odwodnienia i zaburzeń czynności nerek;
- uszkodzenie wątroby u chorych z ADPKD;
- anafilaksja.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2018*:

- ostre zatrzymanie moczu (u chorych z niedrożnością odpływu moczu);
- alergiczne reakcje skórne;
- podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe / jaskra;

- interakcja tolwaptanu i substancji zwiększających stężenie potasu w surowicy;
- interakcje farmakodynamiczne tolwaptanu i skojarzonej terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny, prawdopodobnie prowadzące do odwodnienia i zaburzeń czynności nerek;
- interakcje farmakodynamiczne tolwaptanu i antagonistów receptora angiotensyny po podaniu skojarzonym, prawdopodobnie prowadzące do odwodnienia i zaburzeń czynności nerek;
- interakcja tolwaptanu i podawanej jednocześnie warfaryny oraz leków przeciwkrzepliwych u chorych z niewydolnością serca;
- zaburzenia rytmu serca wtórne do zmian elektrolitów u chorych z niewydolnością serca;
- niedokrwienie mięśnia sercowego po leczeniu u chorych z nasilającą się niewydolnością serca;
- duszność u chorych z niewydolnością serca;
- nadkrzepliwość (udar, zawał mięśnia sercowego) u chorych z niewydolnością serca;
- krwawienie z przewodu pokarmowego u chorych z marskością wątroby;
- teratogenność
- nowotwory skóry (rak podstawnokomórkowy) u chorych z ADPKD [EMA 2018].

Brak jest dokładnych danych na temat stosowania leku m.in. u dzieci, kobiet w ciąży i karmiących piersią, poza zarejestrowanymi wskazaniami, u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, u chorych z ADPKD z PChN inną niż stadium 1.-3., u chorych z ADPKD w wieku powyżej 50 r.ż. Brak jest także dokładnych informacji na temat długotrwałego stosowania leku Jinarc® w rutynowej praktyce medycznej [EMA 2018].

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2015*, ADPKD jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu, i obecnie nie ma zarejestrowanych terapii spowalniających postęp choroby. Tolwaptan istotnie klinicznie wpływa na spowolnienie progresji całkowitej objętości nerek (odzwierciedlającej rozwój torbieli) i na postęp upośledzenia czynności nerek u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Z uwagi na powolny postęp ADPKD, konieczne byłoby prowadzenie niepraktycznie długotrwałych badań klinicznych, aby wykazać dalsze i trwałe korzyści terapii w zakresie parametrów klinicznych dotyczących objawów choroby oraz u chorych progresujących do kolejnych stadiów PChN. Biorąc pod uwagę rzadkie występowanie ADPKD, ciężki przebieg choroby i brak innych terapii, stosunek korzyści do ryzyka w uzgodnionym wskazaniu wraz z uzgodnionymi środkami minimalizacji ryzyka, można uznać za pozytywny. Zapisy wskazane w ChPL oraz wymagania planu zarządzania ryzykiem **są odpowiednie, aby ograniczyć zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia, w szczególności ryzyko hepatotoksyczności.** Warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu jest dalsze monitorowanie leku [EMA 2015].

Na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) uznał na zasadzie konsensusu, że **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Jinarc®**, stosowanego w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby, **jest korzystny** [EMA 2015].

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2018*, badanie kliniczne 156-13-210 (*REPRISE*) to zakończone badanie skuteczności tolwaptanu przeprowadzone po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Badanie to zostało przeprowadzone zgodnie z zaleceniem CHMP wydanym w momencie początkowego zatwierdzenia tolwaptanu do stosowania w leczeniu ADPKD u dorosłych. Projekt badania był akceptowalny, a charakterystyka chorych w momencie rozpoczęcia badania była zrównoważona między grupami. W badaniu wykazano istotność statystyczną dla różnic między grupami w zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, zgodnie z wcześniej określonymi analizami podmiotu odpowiedzialnego. Analiza bezpieczeństwa nie ujawniła żadnych nowych zdarzeń niepożądanych. Dlatego CHMP uznał, że skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Jinarc® u chorych z PChN w stadium 4. nie różni się od ustalonego u chorych w stadium 1.-3. i zgodził się na rozszerzenie wskazania. **Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Jinarc® uznano za korzystny** [EMA 2018].

3.18.2.

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tolwaptanu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- dokumentu EMA z 2019 r. podsumowującego plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Jinarc® [*EMA RMP 2019*];
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Jinarc®* [*ChPL Jinarc®*];
- dokumentu odnalezionego na stronie FDA [*FDA 2020*]²⁵;
- danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [*ADRReports 2020*];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [*WHO UMC 2020*].

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

3.19.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w *Planie zarządzania ryzykiem*

Na stronie EMA odnaleziono dokument wydany w 2019 r. podsumowujący *Plan zarządzania ryzykiem* dla produktu leczniczego Jinarc®. Zamieszczono w nim szczegółowy opis działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego. Zaznaczono, że RMP jest nieodłączną częścią sprawozdania z oceny publicznej EPAR (europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego) i druków informacyjnych Jinarc®.

W tabelach poniżej podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu. Należy podkreślić, iż informacje przedstawione w poniższych tabelach dotyczące zidentyfikowanego czy potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem tolwaptanu zostały zamieszczone w zaktualizowanych wersjach *ChPL Jinarc®*.

²⁵ W Stanach Zjednoczonych tolwaptan nie jest zarejestrowany pod nazwą Jinarc®. W raporcie uwzględniono odnaleziony dokument wydany dla leku Jynarque® - lek ten zarejestrowany jest w leczeniu chorych na ADPKD, ale należy podkreślić, iż wskazanie to jest szersze niż w przypadku leku Jinarc® i obejmuje spowolnienie obniżenia czynności nerek u osób dorosłych, u których występuje ryzyko rozwoju szybko postępującej postaci ADPKD

Tabela 64.

Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jinarc®

Informacje	Czynniki i grupy ryzyka	Metody minimalizacji ryzyka
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
<p>Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyńowej, odwodnienie i związane z tym następstwa takie jak zaburzenia czynności nerek</p>	<p>Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych.</p> <p>Chorzy, którzy nie odczuwają pragnienia lub nie są w stanie zareagować na pragnienie bez wdrożenia odpowiedniej interwencji medycznej byliby narażeni na odwodnienie o ciężkim stopniu nasilenia. Dotyczyłoby to obłożnie chorych i chorych nieprzytomnych. Chorzy leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi mogą być narażeni na odwodnienie o ciężkim stopniu nasilenia i związane z tym zaburzenia czynności nerek.</p> <p>Szczególne populacje chorych, które mogą być obciążone większym ryzykiem, obejmują również chorych z przeciążeniem płynami w przestrzeniach pozanaczyniowych, z współwystępującym skurczem wewnątrz naczyń krwionośnych. Populacja ta obejmuje chorych z marskością wątroby i potencjalnie niektórych chorych z niewydolnością serca.</p>	<p>Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.3 i 4.4 <i>ChPL Jinarc®</i></p>
<p>Zbyt szybki wzrost stężenia sodu w surowicy i neurologiczne następstwa tego zjawiska (encefalopatia, demielinizacja osmotyczna)</p>	<p>Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie klinicznych danych dot. bezpieczeństwa tolwaptanu.</p> <p>W retrospektywnym badaniu dot. hospitalizowanych chorych z hiponatremią o ciężkim nasileniu, niezwiązaną ze stosowaniem tolwaptanu, częstość występowania osmotycznego zespołu demielinizacyjnego wynosiła 0,5% po korekcie sodu. Niedożywienie i przewlekły alkoholizm są najczęstszymi stanami leżącymi u podstaw występowania tego zjawiska. Ponadto chorzy z marskością wątroby są podatni na zaburzenia stanu umysłowego, takie jak encefalopatia/encefalopatia metaboliczna.</p>	<p>Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.4 <i>ChPL Jinarc®</i></p>
<p>Interakcje z inhibitorami CYP3A4</p>	<p>Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie danych z badań klinicznych i postmarketingowych.</p> <p>Chociaż szacuje się, że chociaż częstość występowania ryzyka jest niska, wpływ na poszczególnych chorych może być poważny (zwiększone ryzyko szybkiej korekty hiponatremii i osmotycznego zespołu demielinizacyjnego).</p>	<p>Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.6 <i>ChPL Jinarc®</i></p>
<p>Uszkodzenia wątroby u chorych na ADPKD</p>	<p>Ryzyko to zidentyfikowano głównie na podstawie mechanizmu działania leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.4 <i>ChPL Jinarc®</i> oraz dostarczenie materiałów

Informacje	Czynniki i grupy ryzyka	Metody minimalizacji ryzyka
	<p>Obserwowany wzrost aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania tolwaptanu miał zazwyczaj początek między 3. a 14. miesiącem terapii. Uszkodzenie wątroby określone na podstawie kryteriów biochemicznych postępowało przez kilka tygodni po przerwaniu leczenia i ustępowało powoli w ciągu jednego do kilku miesięcy. Allele HLA zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka związane z uszkodzeniem wątroby z powodu stosowania niektórych leków. Jeśli allele te zostaną zidentyfikowane u chorych leczonych tolwaptanem, możliwe jest spersonalizowane podejście terapeutyczne w celu poprawy bezpieczeństwa dot. funkcjonowania wątroby.</p>	<p>edukacyjnych dla lekarzy przepisujących lek i chorych;</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena poszczególnych przypadków uszkodzenia wątroby przez zespół niezależnych ekspertów; badanie <i>PASS 156-12-299</i> dotyczące oceny bezpieczeństwa, przeprowadzane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu; protokół badania <i>156-13-211</i>.
Istotne potencjalne ryzyko		
<p>Nowotwory skóry (rak podstawnokomórkowy) u chorych na ADPKD</p>	<p>Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych.</p> <p>Chorzy na ADPKD powinni mieć świadomość, że mogą być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry i powinni być poddawani okresowym badaniom przesiewowym pod kątem zmian skórnych. Wczesne wykrycie przedrakowych zmian skórnych powinno pomóc zwiększyć jakość życia wybranych chorych.</p>	<p>Badanie <i>PASS 156-12-299</i></p>
<p>Podwyższone ciśnienie śródgałkowe/jaskra</p>	<p>Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych.</p> <p>Czynniki ryzyka związane z rozwojem jaskry otwartego kąta u osób o zdrowych oczach obejmują starszy wiek i wzrost ciśnienia śródgałkowego o około 1 mmHg. Również występowanie tego schorzenia w rodzinie może być związane z możliwością rozwoju jaskry otwartego kąta.</p> <p>Czynniki predykcyjnymi rozwoju jaskry otwartego kąta u osób z nadciśnieniem ocznym mogą być: starszy wiek, cieńsza centralna grubość rogówki, wyższy stosunek średnic zagłębienia i tarczy nerwu wzrokowego oraz wyższe wartości odchylenia standardowego w perymetrze Humphreya. Czynniki prognostyczne progresji jaskry otwartego kąta u osób, u których już występuje to schorzenie, obejmują: starszy wiek, wyższe ciśnienie wewnątrzgałkowe i cieńszą centralną grubość rogówki. Zgłaszanie cukrzycy może być związane z postępem jaskry otwartego kąta.</p>	<p>Badanie <i>PASS 156-12-299</i></p>
Brakujące informacje		
	<p>Zastosowanie w populacji pediatrycznej</p>	<p>Dane zamieszczone w <i>ChPL Jinarc®</i></p>

Informacje	Czynniki i grupy ryzyka	Metody minimalizacji ryzyka
	Dane dot. kobiet w ciąży	Dane zamieszczone w rozdz. 4.6 <i>ChPL Jinarc®</i>
	Zastosowanie u kobiet karmiących	Dane zamieszczone w rozdz. 4.6 <i>ChPL Jinarc®</i>
	Zastosowanie pozarejestryjne (ang. <i>off-label</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Dane zamieszczone w <i>ChPL Jinarc®</i>; • badanie <i>PASS 156-12-299</i>
	Zastosowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby	Dane zamieszczone w rozdz. 4.2 <i>ChPL Jinarc®</i>
	Zastosowanie u chorych na ADPKD z niewydolnością nerek inną niż stadium 1.-3.	Dane zamieszczone w rozdz. 4.1 i 4.2 <i>ChPL Jinarc®</i>
	Zastosowanie u chorych na ADPKD w wieku powyżej 50 r.ż.	Dane zamieszczone w rozdz. 4.2 <i>ChPL Jinarc®</i>
	Długotrwałe stosowanie leku Jinarc® w rutynowej praktyce medycznej	<ul style="list-style-type: none"> • Dane zamieszczone w rozdz. 5.1 <i>ChPL Jinarc®</i>; • badanie <i>PASS 156-12-299</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu *RMP 2019* [EMA RMP 2019]

W dalszej części dokumentu przedstawiono listę zaplanowanych badań klinicznych, które są częścią planu rozwojowego dla leku Jinarc® po wprowadzeniu go do obrotu. Wśród nich znalazły się następujące badania:

- *PASS 156-12-299* – trwające badanie, którego zakończenie zaplanowano na rok 2022. Jego celem jest ocena bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu w praktyce klinicznej (w tym m.in. ocena hepatotoksyczności, jaskry, nowotworów skóry);
- *PIP Protocol 156-12-298* – trwające randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIIb z otwartym przedłużeniem dot. skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu w populacji dzieci i młodzieży chorych na ADPKD. Jego zakończenie zaplanowano na wrzesień 2022 r.;
- *Protocol 156-13-211* – trwające otwarte badanie fazy IIIb mające na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa tolwaptanu o przyspieszonym uwalnianiu u chorych na ADPKD. Oczekiwane jest opublikowanie ostatecznych wyników.

3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Jinarc®

3.19.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

Tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT we krwi, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania tolwaptanu w leczeniu ADPKD zgłoszono przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby.

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym chorych z ADPKD, uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AIAT $>3 \times$ GGN) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AIAT powracała do wartości $<3 \times$ GGN w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów

lecniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

Lekarze przepisujący ten produkt leczniczy muszą w pełni stosować się do wymaganych środków ostrożności wymienionych poniżej:

Aby zmniejszyć ryzyko poważnego i (lub) nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest wykonywanie badań krwi, w celu oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc®, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące. Zaleca się jednoczesną obserwację w kierunku objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby (takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemny kolor moczu lub żółtaczka).

Jeśli przed leczeniem chory ma nieprawidłowe wartości AIAT, AspAT lub bilirubiny całkowitej, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane. W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa.

Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt leczniczy Jinarc® można przepisywać tylko chorym, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

W momencie wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby lub stwierdzenia klinicznie istotnego nieprawidłowego zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT podczas leczenia, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu leczniczego Jinarc® i powtórzyć jak najszybciej (optymalnie w ciągu 48-72 godzin) badania diagnostyczne obejmujące pomiary AIAT, AspAT, bilirubiny całkowitej i fosfatazy alkalicznej. Badania te należy powtarzać ze zwiększoną częstością do czasu stabilizacji lub ustąpienia danych objawów przedmiotowych/podmiotowych lub nieprawidłowości laboratoryjnych, w którym to momencie można wznowić leczenie produktem leczniczym Jinarc®.

Aktualna praktyka kliniczna sugeruje wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Jinarc® w razie potwierdzenia utrzymującej się lub rosnącej aktywności transaminaz oraz całkowite odstawienie leczenia w razie znaczącego zwiększenia aktywności transaminaz i/lub utrzymywania się klinicznych objawów uszkodzenia wątroby.

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

- aktywność AIAT lub AspAT >8 x GGN;
- aktywność AIAT lub AspAT >5 x GGN przez ponad 2 tygodnie;
- aktywność AIAT lub AspAT >3 x GGN oraz (bilirubina całkowita >2 x GGN lub wartość znormalizowanego czasu protrombinowego $>1,5$);
- aktywność AIAT lub AspAT >3 x GGN łącznie z utrzymującymi się, wyżej wymienionymi objawami uszkodzenia wątroby.

Jeśli aktywności AIAT i AspAT utrzymują się poniżej 3-krotności GGN, można z zachowaniem ostrożności kontynuować leczenie produktem leczniczym Jinarc® w takiej samej lub zmniejszonej dawce, często kontrolując stan chorego, gdyż wydaje się, że u części chorych aktywność transaminaz stabilizuje się w miarę kontynuacji leczenia.

Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz. W związku z tym chorzy muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów. Należy poinformować chorych, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto chory musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

Odwodnienie

U chorych przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, gdyż leczenie tolwaptanem może prowadzić do ciężkiego odwodnienia stanowiącego czynnik ryzyka upośledzenia czynności nerek. W razie stwierdzenia odwodnienia należy podjąć odpowiednie działania, które mogą obejmować konieczność przerwania leczenia tolwaptanem

lub zmniejszenia jego dawki i zwiększenie podaży płynów. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z chorobami upośledzającymi prawidłowe pobieranie płynów lub zwiększającymi ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki.

Utrudnienie odpływu moczu

Należy zapewnić odpływ moczu. U chorych z częściowym utrudnieniem odpływu moczu, na przykład z przerostem gruczołu krokowego lub zaburzeniami mikcji, istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu.

Równowaga wodno-elektrolitowa

U wszystkich chorych należy monitorować zawartość wody i elektrolitów. Podawanie tolwaptanu powoduje obfite wydalenie wody z moczem i może spowodować odwodnienie oraz zwiększenie stężenia sodu w surowicy; jest przeciwwskazane u chorych z hipernatremią. W związku z tym przed i po rozpoczęciu leczenia tolwaptanem należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i zawartość elektrolitów, oraz obserwować chorego w kierunku objawów zaburzeń elektrolitowych (np. zawroty głowy, omdlenie, kołatanie serca, splątanie, osłabienie, niepewny chód, wygórowanie odruchów, napady padaczkowe, śpiączka) w celu monitorowania ewentualnego odwodnienia.

Podczas długotrwałego leczenia zawartość elektrolitów należy oznaczać co najmniej co trzy miesiące.

Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

Przed rozpoczęciem leczenia tolwaptanem należy skorygować nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy (hiponatremia lub hipernatremia).

Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W trakcie leczenia chorzy powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Chorym, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na benzoazepiny lub pochodne benzoazepiny (np.

benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapinę), może zagrażać ryzyko reakcji nadwrażliwości na tolwaptan.

W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie nie wolno nigdy wznowiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

Laktoza

Produkt leczniczy Jinarc® zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Cukrzyca

U chorych z cukrzycą z podwyższonym stężeniem glukozy (np. ponad 300 mg/dl) może wystąpić pseudohiponatremia. Taki stan należy wykluczyć przed i podczas leczenia tolwaptanem. Tolwaptan może powodować hiperglikemię. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem chorych z cukrzycą. W szczególności dotyczy to chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

Znanym efektem działania tolwaptanu jest zmniejszone wydalanie kwasu moczowego przez nerki. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym chorych z ADPKD, potencjalnie klinicznie istotne zwiększenie stężenia kwasu moczowego (ponad 10 mg/dl) stwierdzano częściej u chorych otrzymujących tolwaptan (6,2%) niż u chorych otrzymujących placebo (1,7%). Działania niepożądane w postaci dny moczanowej zgłaszano częściej u chorych otrzymujących tolwaptan (28/961; 2,9%) niż u chorych otrzymujących placebo (7/483; 1,4%). Ponadto w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, zaobserwowano zwiększone zużycie allopurynolu i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy przypisuje się odwracalnym zmianom hemodynamicznym w obrębie nerek występującym w reakcji na wpływ tolwaptanu na osmolalność moczu; działanie

takie może być znaczące klinicznie. Jednakże przypadki zwiększenia stężenia kwasu moczowego i/lub dny moczanowej obserwowane w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo nie były poważne i nie prowadziły do przerwania leczenia. Należy oznaczyć stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc® oraz podczas leczenia, gdy będzie to wskazane w oparciu o obserwowane objawy.

Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego

W badaniach obejmujących chorych z ADPKD zaobserwowano przemijające zmniejszenie GFR na początku leczenia tolwaptanem.

Przewlekła choroba nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jinarc® w późnym 4. stadium PChN (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²), ani w 5. stadium. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do 5. stadium PChN.

3.19.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do przewidywanych ze względu na farmakodynamikę i najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz, występujące odpowiednio u około 55%, 38%, 29% i 23% chorych. Ponadto tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT we krwi, której w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem tolwaptanem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstość występowania takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

Kody według klasyfikacji ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 65.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych tolwaptanem

	TOL		
	Działania niepożądane	Częstość występowania	
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny Uogólniona wysypka	Nieznana*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Polidypsja (R63.1)	Bardzo często	
	Odwodnienie Hipernatremia Zmniejszenie łaknienia Hiperurykemia Hiperglikemia Dna moczanowa	Często	
	Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Często
	Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (R51) Zawroty głowy (R42)	Bardzo często
	Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (K59.1) Suchość w jamie ustnej (R68.2)	Bardzo często	
	Ból brzucha Wzdęcie jamy brzusznej Zaparcie Niestrawność Choroba refluksowa przełyku	Często	
	Zaburzenia czynności wątroby	Często	

	TOL	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostra niewydolność wątroby	Nieznana**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nykturia (R35) Częstomocz (R35) Wielomocz (R35)	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (R53) Pragnienie (R63.1)	Bardzo często
	Astenia	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej Zmniejszenie masy ciała	Często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często

*przypadek zgłoszony w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu tolwaptanu zarejestrowanego do innych wskazań

**przypadek obserwowany po wprowadzeniu do obrotu, tolwaptan stosowano w leczeniu ADPKD; konieczny był przeszczep wątroby.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Jinarc®* oraz *Klasyfikacji ICD-10*

Opis wybranych działań niepożądanych

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc®, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące.

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z utratą wody. W związku z tym niezmiernie ważne jest, aby chorzy mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U chorych przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu.

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym chorych z ADPKD zwiększenie aktywności AIAT (>3 × górna granica normy

[GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) chorych otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) chorych otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT ($>3 \times$ GGN) zaobserwowano u 3,1% (30/958) chorych otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) chorych otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych chorych leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego chorego z rozszerzonego badania otwartego stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ($>3 \times$ GGN) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB ($>2 \times$ GGN).

3.19.2.3. Plan zarządzania ryzykiem

W *ChPL Jinarc®* przedstawiono także dane dotyczące planu zarządzania ryzykiem, w którym wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, włącznie z środkami przekazu i kanałami rozpowszechniania, z właściwymi krajowymi organami i wdrożyć go przed wprowadzeniem produktu leczniczego Jinarc® do obrotu. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy lekarze i chorzy/opiekunowie, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać i/lub stosować produkt leczniczy Jinarc®, będą mieć dostęp do/otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- materiały edukacyjne dla lekarza,
- pakiet informacyjny dla chorego.

Program edukacyjny ma na celu zapewnienie świadomości potencjalnego ryzyka hepatotoksyczności oraz wytycznych dotyczących zarządzania tym ryzykiem, jak również znaczenia zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem leczniczym Jinarc®.

Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać:

-
- Charakterystykę Produktu Leczniczego,
 - materiały szkoleniowe dla fachowego personelu medycznego.

Pakiet informacyjny dla chorego powinien zawierać:

- ulotkę informacyjną dla chorego;
- materiały edukacyjne dla chorego/opiekuna;
- kartę ostrzeżeń dla chorego.

Materiały edukacyjne dla personelu medycznego oraz dla chorego/opiekuna powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- ryzyko hepatotoksyczności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jinarc®;
- znaczenia zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem leczniczym Jinarc®.

Karta ostrzeżeń dla chorego powinna zawierać następujące kluczowe komunikaty:

- przedmiotowe i podmiotowe objawy toksycznego działania na wątrobę i ciężkiego odwodnienia,
- porady dotyczące postępowania w razie wystąpienia takich objawów.

Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

- badanie PASS oceniające ryzyko hepatotoksyczności w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Jinarc®. Ponadto badanie to powinno także dostarczyć informacji na temat:
 - wyniku ciąży u chorych leczonych produktem leczniczym Jinarc®;
 - schematów wykorzystywania produktu leczniczego, zwłaszcza w odniesieniu do stosowania poza zatwierdzonymi wskazaniami oraz stosowania u chorych w wieku ponad 50 r.ż.;
-

- działań niepożądanych leku związanych z długookresowym stosowaniem produktu leczniczego Jinarc[®].

Końcowy raport z badania powinien być przedłożony do I kwartału 2026 r.

3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2020

3.19.3.1. Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężkie uszkodzenie wątroby

Lek Jynarque[®] może powodować ciężkie i potencjalnie śmiertelne uszkodzenie wątroby. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano ostrą niewydolność wątroby wymagającą przeszczepienia wątroby u chorych z ADPKD. Przerwanie leczenia w odpowiedzi na nieprawidłowości laboratoryjne lub objawy uszkodzenia wątroby (takie jak zmęczenie, anoreksja, nudności, dyskomfort w prawej górnej części brzucha, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczką) może zmniejszyć ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności.

W trzyletnim badaniu kontrolowanym placebo i jego otwartym przedłużeniu (w którym monitorowano czynność wątroby co 4 miesiące), objawy świadczące o ciężkim uszkodzeniu komórek wątroby (podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych co najmniej 3 razy GGN w połączeniu z podwyższonym stężeniem bilirubiny co najmniej 2 razy względem górnej granicy normy) wystąpiło u 0,2% (3/1487) chorych leczonych tolwaptanem. Zdarzenie to nie wystąpiło u żadnego z chorych otrzymujących placebo.

Aby zmniejszyć ryzyko znacznego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby, należy ocenić aktywność AlAT, AspAT i bilirubiny przed rozpoczęciem stosowania leku Jynarque[®], 2 tygodnie i 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, potem co miesiąc przez 18 miesięcy, a następnie co 3 miesiące.

Po wystąpieniu objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z uszkodzeniem wątroby lub jeśli aktywność AlAT, AspAT lub bilirubiny wzrośnie do >2 razy GGN, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Jynarque[®], jak najszybciej powtórzyć badania

diagnostyczne (w ciągu 48-72 godzin) i kontynuować badania diagnostyczne w razie potrzeby. Jeśli nieprawidłowości laboratoryjne ustabilizują się lub ustąpią, stosowanie leku Jynarque® może zostać wznowione przy zwiększonej częstotliwości monitorowania uszkodzenia wątroby, dopóki aktywność AIAT, AspAT pozostaje poniżej 3 x GGN.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jynarque® u chorych, u których występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z uszkodzeniem wątroby lub u których aktywność AIAT lub AspAT przekraczała 3 x GGN podczas leczenia tolwaptanem, chyba że istnieje inne wyjaśnienie wystąpienia uszkodzenia wątroby i uszkodzenie to ustąpiło.

U chorych ze stabilną, niską wyjściową wartością AspAT lub AIAT wzrost powyżej 2-krotności wartości wyjściowej, nawet jeśli jest mniejszy niż 2-krotność górnej granicy normy, może wskazywać na wczesne uszkodzenie wątroby. Takie zwiększenie poziomu aminotransferaz może uzasadniać przerwanie leczenia i szybką (48-72 godziny) ponowną ocenę wyników badań wątroby, przed wznowieniem leczenia z częstszym monitorowaniem.

Program REMS

Lek Jynarque® ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby jest dostępny tylko poprzez ograniczony program dystrybucji w ramach oceny ryzyka i strategii zarządzania ryzykiem (REMS).

Wymagania programu REMS są następujące:

- lekarze przepisujący lek muszą być certyfikowani, rejestrując się w programie REMS;
 - lekarze muszą poinformować chorych otrzymujących lek Jynarque® o ryzyku hepatotoksyczności związanej z jego stosowaniem, sposobem rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności i odpowiednimi działaniami, jakie należy podjąć, jeśli objawy te wystąpią;
 - chorzy muszą być włączeni do programu REMS i muszą przestrzegać obowiązujących wymagań dotyczących monitorowania leczenia;
 - farmaceuci wydający lek muszą być certyfikowani, rejestrując się w programie REMS i muszą wydawać lek wyłącznie chorym upoważnionym do otrzymywania leku Jynarque®.
-

Hipernatremia, odwodnienie i hipowolemia

Lek Jynarque® zwiększa wolny klirens wody, w wyniku czego może powodować odwodnienie, hipowolemię i hipernatremię. Dlatego należy upewnić się, że nieprawidłowości w stężeniach sodu zostaną skorygowane przed rozpoczęciem leczenia.

Należy poinformować chorych, aby pili wodę, gdy są spragnieni oraz przez cały dzień i noc, jeśli nie śpią. Należy monitorować utratę masy ciała, tachykardię i niedociśnienie, ponieważ mogą sygnalizować odwodnienie.

W dwóch badaniach podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo z udziałem chorych na ADPKD, hipernatremię (zdefiniowaną jako dowolne stężenie sodu w surowicy >150 mEq/l) obserwowano u 4,0% w porównaniu do 0,6% i 1,4% w porównaniu do 0% chorych leczonych odpowiednio tolwaptanem i placebo. Częstość występowania odwodnienia i hipowolemii w dwóch badaniach wynosiła 2,1% w porównaniu z 0,7% i 2,3% w porównaniu z 0,4% odpowiednio w grupie leczonej tolwaptanem i stosującej placebo. Jeśli podczas stosowania leku Jynarque® stężenie sodu w surowicy wzrosło powyżej normy lub u chorego występuje hipowolemia lub odwodnienie i nie można zwiększyć spożycia płynów, należy przerwać stosowanie leku Jynarque®, dopóki stężenie sodu w surowicy, poziom nawodnienia i objętość nie osiągną prawidłowego zakresu.

Stosowanie z inhibitorami CYP 3A

Jednoczesne stosowanie leku Jynarque® z lekami, które są umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP 3A (np. ketokonazol, itrakonazol, lopinawir / rytonawir, indynawir / rytonawir, rytonawir i koniwaptan) zwiększa ekspozycję na tolwaptan. Stosowanie leku z silnymi inhibitorami CYP 3A jest przeciwwskazane. Zaleca się zmniejszenie dawki leku u chorych przyjmujących inhibitory CYP 3A o umiarkowanej sile działania.

3.19.3.2. Zdarzenia/działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo różnych warunkach, częstości występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie można bezpośrednio porównać z częstościami występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach

klinicznych innego leku i mogą one nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce klinicznej.

Lek Jynarque® badano u ponad 3 000 chorych z ADPKD. Dane dotyczące długoterminowej, kontrolowanej placebo, oceny bezpieczeństwa leku Jynarque® u chorych na ADPKD pochodzą głównie z dwóch badań, w których łącznie 1 413 chorych otrzymało tolwaptan, a 1 098 chorych otrzymało placebo przez co najmniej 12 miesięcy w obu badaniach.

Badanie TEMPO 3:4

Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia, zgłoszono u 15,4% (148/961) chorych stosujących lek Jynarque® i 5,0% (24/483) chorych w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z utratą wody były najczęstszymi przyczynami przerwania stosowania leku Jynarque®. Obejmowały one częstomocz, wielomocz lub nokturię i wystąpiły u 63 (6,6%) chorych leczonych produktem leczniczym Jynarque® w porównaniu z 1 chorym (0,2%) stosującym placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane u co najmniej 3% chorych z ADPKD stosujących lek Jynarque® oraz u co najmniej 1,5% chorych więcej niż w grupie placebo.

Tabela 66.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia, które odnotowano u co najmniej 3% chorych z ADPKD stosujących lek Jynarque® oraz u co najmniej 1,5% chorych więcej niż w grupie placebo

Zdarzenia niepożądane	TOL (N=961)		PLC (N=483)	
	n (%)	Roczny wskaźnik*	n (%)	Roczny wskaźnik*
Zwiększone oddawanie moczu**	668 (69,5)	28,6	135 (28,0)	10,3
Pragnienie***	612 (63,7)	26,2	113 (23,4)	8,7
Suchość w ustach	154 (16,0)	6,6	60 (12,4)	4,6
Zmęczenie	131 (13,6)	5,6	4 (9,7)	3,6
Biegunka	128 (13,3)	5,5	53 (11,0)	4,1
Zawroty głowy	109 (11,3)	4,7	42 (8,7)	3,2
Niestrawność	76 (7,9)	3,3	16 (3,3)	1,2
Zmniejszony apetyt	69 (7,2)	3,0	5 (1,0)	0,4
Wzdęcie brzucha	47 (4,9)	2,0	16 (3,3)	1,2

Zdarzenia niepożądane	TOL (N=961)		PLC (N=483)	
	n (%)	Roczny wskaźnik*	n (%)	Roczny wskaźnik*
Sucha skóra	47 (4,9)	2,0	8 (1,7)	0,6
Wysypka	40 (4,2)	1,7	9 (1,9)	0,7
Hiperurykemia	37 (3,9)	1,6	9 (1,9)	0,7
Palpitacje	34 (3,5)	1,5	6 (1,2)	0,5

*liczba chorych u których wystąpiło zdarzenie niepożądane/całkowita liczba pacjento-lat ekspozycji na lek

**nagła potrzeba oddawania moczu, nokturia, częstomocz, wielomocz

***nadmierne pragnienie i pragnienie

Badanie REPRISÉ

W czasie okresu dostosowywania dawki 126 (8,4%) z 1496 chorych przerwało udział w badaniu, przy czym 52 (3,5%) chorych utracono z badania z powodu zdarzeń związanych z utratą wody, a 10 (0,7%) z powodu zaburzeń funkcjonowania wątroby. Informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie podwójnie zaślepiionym badania nie zostały przedstawione.

W dwóch badaniach podwójnie zaślepiionych, kontrolowanych placebo, zwiększenie aktywności AlAT >3 razy powyżej górnej granicy normy obserwowano ze zwiększoną częstością przy zastosowaniu leku Jynarque® w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,9% [80/1637 chorych] w porównaniu do 1,1% [13/1166 chorych]) w czasie pierwszych 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Zwiększenie aktywności AlAT zwykle ustępowało w czasie od 1 do 4 miesięcy po odstawieniu leku.

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

Podczas stosowania leku po zatwierdzeniu do obrotu zidentyfikowano poniżej wymienione zdarzenia niepożądane u osób stosujących tolwaptan.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby wymagająca przeszczepienia.

Zaburzenia układu immunologicznego: anafilaksja.

Ponieważ reakcje te zgłaszane są dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości nie zawsze możliwe jest wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego związanego z ekspozycją na lek.

3.19.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jinarc® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 21 listopada 2020 r.

Tabela 67.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Jinarc®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	41
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	154
Zaburzenia psychiczne	62
Zaburzenia układu nerwowego	58
Zaburzenia w obrębie oka	13
Zaburzenia ucha i błędnika	10
Zaburzenia serca	17
Zaburzenia naczyniowe	32
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	24
Zaburzenia żołądka i jelit	86
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	60

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	51
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	42
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	266
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	179
Badania diagnostyczne	312
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	106
Uwarunkowania społeczne	24
Procedury medyczne i chirurgiczne	31
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	7
Ogólnie	835

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych.

3.19.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie *WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tolwaptanem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	435
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	161
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	141
Zaburzenia układu immunologicznego	27
Zaburzenia endokrynologiczne	39
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1369
Zaburzenia psychiczne	378
Zaburzenia układu nerwowego	792
Zaburzenia w obrębie oka	84
Zaburzenia ucha i błędnika	54
Zaburzenia serca	353
Zaburzenia naczyniowe	262
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	330
Zaburzenia żołądka i jelit	909
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	655
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	276
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	272
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1917
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	50
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1757
Badania diagnostyczne	1719
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1634
Uwarunkowania społeczne	108
Procedury medyczne i chirurgiczne	662
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	24

U chorych leczonych tolwaptanem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- część wyników badania *TEMPO 3:4* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też 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*. Niemniej jednak te publikacje stanowiły jedyne dostępne źródło, danych dla podgrup chorych, zgodnych z populacją docelową niniejszej analizy (tj. podgrupy chorych w 2. i 3. stadium PChN). Należy także zauważyć, iż analiza w podgrupach dla pierwszorzędowych, złożonych drugorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych została predefiniowana w protokole badania *TEMPO 3:4*;
 - w części wyników zidentyfikowano niespójności między danymi podanymi w tekście publikacji względem danych przedstawionych przez autorów w suplemencie oraz między danymi podanymi przez autorów a obliczeniami własnymi (m.in. dla odsetka chorych, u których wystąpiły dane zdarzenia niepożądane);
 - 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;
 - dla części wyników istotność statystyczną dla różnic między grupami określono jedynie na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
 - 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*). Należy jednak podkreślić, iż chorzy z populacji docelowej stanowili większość ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniach włączonych do analizy. Ponadto jeśli takie były dostępne to w raporcie zaprezentowano także wyniki analizy w podgrupach chorych, które obejmowały populację docelową (chorzy w 2. i 3. stadium PChN). W badaniu
-

TEMPO 3:4 odsetek chorych względem populacji ogólnej w 2. i 3. stadium PChN wyniósł odpowiednio: 65,4 % (w grupie TOL) i 63,9% (w grupie PLC). Natomiast w badaniu *REPRISE* odsetek chorych w 2., 3a i 3b stadium PChN względem populacji ogólnej wyniósł odpowiednio: 79,7% (w grupie TOL) i 81,3% w grupie PLC. W rejestrze *Bern ADPKD* odsetek chorych w 2. i 3. stadium PChN był następujący: 61,2% chorych z populacji ogółem a w grupie stosującej TOL 60,0% chorych (według danych przedstawionych w publikacji *Anderegg 2020*). Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy którzy wykazują szybki postęp choroby. Zgodnie z kryteriami włączenia do Programu lekowego dla TOL szybki postęp choroby definiuje się jako: zmniejszenie eGFR ≥ 5 ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR $\geq 2,5$ ml/min na rok w okresie 5 lat oraz wzrost całkowitej objętości nerek TKV $>5\%$ na rok w badaniu MRI lub objętość nerek TKV >750 ml mierzona w MRI lub długość większej z nerek $>16,5$ cm mierzona w USG (badanie ultrasonograficzne). Chorzy z badania *TEMPO 3:4* spełniają kryterium szybkiego postępu choroby w zakresie objętości nerek TKV >750 ml mierzonej za pomocą MRI, dlatego można stwierdzić, że są to chorzy z szybkim postępowaniem choroby. W badaniu *REPRISE* u 8,8% chorych w grupie TOL i u 8,7% w grupie PLC odnotowano TKV $>2\ 000$ ml, natomiast u 11,1% chorych w grupie TOL i u 10,6% chorych w grupie PLC stwierdzono, że TKV wynosiła $\leq 2\ 000$ ml. Na podstawie przedstawionych danych z badania *REPRISE* nie można stwierdzić czy chorzy wykazywali szybki postęp choroby, jednak można przypuszczać, że część chorych wykazywała taką progresję. Ponad to kryteria włączenia dla chorych w przedziale wiekowym 56-65 r.ż. obejmują udowodnioną progresję ADPKD tj. udowodniony w wywiadzie spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej wynoszący $>2,0$ ml/min/1,73 m² na rok w oparciu o dane z wywiadu dotyczące eGFR. Badanie *TEMPO 4:4* stanowi przedłużenie badania *TEMPO 3:4* co oznacza, że uczestniczyli w nim chorzy z szybką progresją choroby. W przypadku rejestru *Bern ADPKD* wskazano, że w Szwajcarii terapia TOL jest refundowana w przypadku szybkiej progresji choroby definiowanej jako klasa 1C do 1E według klasyfikacji Mayo lub szacowany spadek GFR ≥ 5 ml/min/1,73 m² lub wzrost objętości nerek $>5\%$ na rok lub mutacja PKD1 i przewidywanie wyniku nerkowego w wyniku ADPKD >6 ;

- w badaniu *REPRISE* przed fazą podwójnie zaślepioną badania przeprowadzono fazę wstępną. Schemat terapeutyczny został zaprojektowany w ten sposób, aby chorzy włączeni do badania byli w stanie tolerować takie dawki tolwaptanu, jakie zostały

zastosowane w badaniu *TEMPO 3:4*, minimalizując w ten sposób utratę chorych przyjmujących aktywne leczenie;

- ocena jakości życia w publikacji *Anderegg 2020* została przedstawiona na podstawie narzędzia opracowanego dla osób z chorobami nerek, ale nie było ono dedykowane dla chorych na ADPKD (takie narzędzie powstało dopiero po rozpoczęciu zbierania danych w ramach *rejestr Bern ADPKD*²⁶). W związku z tym jak wskazują autorzy badania, pewne aspekty jakości życia w rozpatrywanej populacji chorych mogły zostać pominięte;
- ze względu na ograniczoną liczbę chorych leczonych tolwaptanem w ramach rejestru *Bern ADPKD*, w publikacji *Anderegg 2020* pewne efekty terapii mogły zostać utracone z powodu braku mocy statystycznej;
- wyniki przedstawione w publikacji *Anderegg 2020* dotyczą wybranej grupy chorych, którzy tolerowali długotrwałe leczenie tolwaptanem;
- stosowanie tolwaptanu wiąże się z ryzykiem wystąpieniem zaburzeń związanych z utratą wody, dlatego istotne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia organizmu. W badaniu *TEMPO 3:4* znaczna część chorych z grupy PLC zgłosiła wystąpienie wielomoczu i nadmiernej diurezy nocnej. Utrzymywanie nawodnienia organizmu w obydwu grupach było konieczne w celu zapewnienia zaślepienia. Jednakże związane z tym zmniejszenie uwalniania wazopresyny w grupie PLC mogło doprowadzić do zmniejszenia korzystnego efektu tolwaptanu oraz mogło mieć wpływ na niższe tempo wzrostu nerek zaobserwowane w grupie PLC. Ponadto zwiększone spożycie płynów mogło zmniejszyć różnice w stężeniu μ MCP1 między grupą badaną a kontrolną;
- w badaniu *TEMPO 3:4* u większości z chorych na początku badania odnotowano nadciśnienie, co ogranicza zdolność wykrywania potencjalnie korzystnego wpływu tolwaptanu na rozwój lub nasilenie nadciśnienia tętniczego;
- jak wskazali autorzy publikacji *Grantham 2017* ze względu na przeprowadzenie analizy *post-hoc* brak jest danych dotyczących stężenia MCP1 w osoczu, dlatego nie

²⁶ Oberdhan D, Cole JC, Krasa HB, et al. *Development of the Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Impact Scale: a new health-related quality-of-life instrument*. Am J Kidney Dis. 2018; 71:225-235

można stwierdzić czy stężenia μMCP1 wydalanego wraz z moczem i stężenie MCP1 w osoczu zmieniają się równolegle;

- część wyników z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- wynik w 24. mies. badania *TEMPO 4:4* mierzono względem wartości początkowej w badaniu *TEMPO 3:4*, którego okres obserwacji wynosił 36 mies. Przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem *TEMPO 3:4* i *TEMPO 4:4* wynosiła od 13 do 829 dni licząc od 36. mies. trwania badania *TEMPO 3:4*, tym samym włączanie kolejnych chorych było rozbieżne w czasie. Jak wskazali autorzy publikacji *Torres 2018* opóźnienie we wznowieniu leczenia po zakończeniu *TEMPO 3:4* mogło mieć wpływ na wyniki zebrane od chorych na początku badania *TEMPO 4:4* związane z różnym czasem zanikania efektu tolwaptanu;
- w grupie kontrolnej w badaniach włączonych do analizy nie wszyscy chorzy stosowali leczenie wspomagające będące komparatorem dla TOL w ramach niniejszej analizy. Należy jednak zauważyć, że zdecydowana większość chorych to leczenie stosowała (w chwili rozpoczęcia badania). Stosowanie leczenia wspomagającego w grupie PLC odnotowano u 84,6% chorych w badaniu *REPRISE*. W ramach leczenia wspomagającego w badaniu *TEMPO 3:4* chorzy stosowali leki z 6 grup, a do najczęściej stosowanych należały leki z grupy ACE i/lub ARB (72,3% chorych w grupie PLC stosowało leki z grupy inhibitora ACE i/lub ARB). W rejestrze *Bern ADPKD* leki przeciwdziałające nadciśnieniu w grupie kontrolnej stosowało około 60% chorych (według danych z publikacji *Anderegg 2020*);
- w fazie przedłużonej badania *TEMPO 3:4* tj. w badaniu *TEMPO 4:4* nie zastosowano zaślepienia (badanie otwarte);
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w danym badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. W przypadku pozytywnych punktów końcowych konserwatywnie w grupie badanej przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji. W przypadku gdy wskazanie odsetka dającego po zaokrągleniu wartość przedstawioną w publikacji było niemożliwe, w raporcie uwzględniono jedynie odsetek

podany przez autorów badania (bez wskazywania wartości n). Podane wyniki dla tych punktów końcowych należy jednak interpretować z ostrożnością;

- w przypadku części punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności w badaniu *TEMPO 3:4* przedstawiono jedynie liczbę zdarzeń/100 pacjento-lat. Dane te przedstawiono w raporcie poglądowo – brak jest w takich przypadkach możliwości wykonania samodzielnych obliczeń dla określenia różnic między grupami;
 - w badaniu *TEMPO 4:4* w przypadku niektórych wyników autorzy badania nie wskazali czy przedstawione dane dotyczą średniej czy mediany.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolwaptanu u chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

W związku z tym, że obecnie w Polsce chorzy nie mają dostępu do skutecznej terapii mającej na celu spowolnienie powstawania torbieli oraz spowolnienie pogorszenia czynności nerek i stosuje się jedynie leczenie zachowawcze (objawowe), tolwaptan został porównany z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC²⁷).

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników badania *TEMPO 3:4* oraz długoterminowa ocena skuteczności TOL na podstawie badania *TEMPO 4:4*

W badaniu *TEMPO 3:4* ocena rocznego wskaźnika zwiększenia całkowitej objętości nerek₁ stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W populacji ogólnej uczestniczącej w badaniu *TEMPO 3:4* po 36 miesiącach leczenia w grupie badanej wskaźnik zwiększenia TKV wynosił 2,80% na rok, zaś w grupie kontrolnej wskaźnik ten zwiększył się o 5,51% na rok. Zastosowanie TOL pozwoliło na uzyskanie o 2,7% niższego przyrostu rocznego wskaźnika wzrostu TKV, a różnica między grupami była istotna statystycznie (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*. 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%).

²⁷ W badaniach z grupą kontrolną opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

Wyniki analizy wykonanej metodą MMRM, dotyczącej średniej zmiany TKV względem wartości początkowej, potwierdziły wyniki analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego. U chorych stosujących TOL po 36 miesiącach terapii nastąpił wzrost TKV średnio jedynie o ok. 10% względem wartości uzyskanych na początku badania, a w grupie kontrolnej o ok. 19% – różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść grupy badanej). Dla podgrup chorych w stadium 2. i 3. PChN, tzn. chorych z populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego raportu uzyskano podobne wyniki – tolwaptan korzystniej niż placebo wpływał na analizowany parametr (odpowiednio zmiana TKV względem wartości początkowych wynosiła o ok. 7% i ok. 18% u chorych w stadium 2. PChN oraz o ok. 11% i ok. 22% u chorych w stadium 3. PChN – różnice pomiędzy grupami w obu przypadkach były istotne statystycznie, na korzyść grupy badanej). W badaniu *TEMPO 4:4* (otwartym przedłużeniu badania *TEMPO 3:4*) w populacji ogólnej chorych stosujących tolwaptan zarówno w badaniu *TEMPO 3:4*, jak i w badaniu *TEMPO 4:4*, raportowano wzrost TKV o ok. 30% względem wartości początkowej uzyskanej w badaniu *TEMPO 3:4*, tj. po ok. 60 miesiącach leczenia. Dla podgrupy chorych w stadium 2. lub 3. PChN (tzn. u chorych z populacji docelowej niniejszego raportu) po ok. 60 miesiącach leczenia odnotowano wzrost TKV o ok. 27%. Należy przy tym podkreślić, że łączny okres obserwacji dla obu analizowanych badań wynosił aż 5 lat, a autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest chorobą przewlekłą i postępującą, wobec tego celem stosowania interwencji badanej jest spowolnienie progresji choroby. Ponadto przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem *TEMPO 3:4* i *TEMPO 4:4* wynosiła od 13 do 829 dni, licząc od 36 mies. trwania badania *TEMPO 3:4*. Jak wskazują zmiana nachylenia krzywej (ang. *slope*) TKV w 24 mies. badania *TEMPO 4:4* względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 4:4* wynosiła 6,16% na rok.

Stosowanie tolwaptanu przez 36 miesięcy badania *TEMPO 3:4* było związane z istotnie statystycznie mniejszym **ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD** w populacji ogólnej (o 13%), a także u chorych w stadium 3. PChN (o 29%), względem BSC. W przypadku analizy czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z ADPKD także wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy stosującej TOL.

W badaniu *TEMPO 3:4* w czasie 36 miesięcy trwania leczenia **pogorszenie czynności nerek** w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem funkcji nerek było istotnie statystycznie mniejsze o około

61% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej). 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, a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

W badaniu *TEMPO 3:4* oceniano także **istotny klinicznie ból nerek** wymagający wydania zwolnienia lekarskiego, leczenia farmakologicznego lub inwazyjnej interwencji. Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z istotnym klinicznie bólem nerek było istotnie statystycznie mniejsze o około 36% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej. W przypadku analizy w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż istotny klinicznie ból nerek występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 4 i 9). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano również ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z **nasileniem nadciśnienia** i zdarzeń związanych z **nasileniem białkomoczu**, ale różnice między grupami nie były istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć iż, jak wskazują autorzy badania, nadciśnienie występowało u większości chorych już na początku badania, co ogranicza możliwość wykazania potencjalnie korzystnego wpływu tolwaptanu na rozwój lub nasilenie nadciśnienia.

Ponadto w badaniu *TEMPO 3:4* w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w badaniu stopień **obniżenia funkcji nerek**. Wykazano w badaniu, iż 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 $-2,61 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na rok, a w grupie kontrolnej $-3,81 \text{ mg/ml}^{-1}$ na rok. Odnotowano zatem zwiększenie wyniku o $1,20 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ na rok (względny efekt leczenia wynosił zaś 31,6%), a różnica między grupami była według danych przedstawionych przez autorów badania istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL). Analiza w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania także wykazała korzystny wpływ TOL na czynność nerek we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych.

W czasie 36 miesięcy terapii w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowano istotny statystycznie mniejszy **spadek wartości eGFR** w populacji ogólnej w grupie leczonej TOL+BSC (zmniejszenie o ok. 2,7 ml/min/1,73 m² na rok) niż w grupie kontrolnej (zmniejszenie o 3,7 ml/min/1,73 m² na rok). Szacowany efekt leczenia wynosił 0,98 ml ml/min/1,73 m² na rok (względny efekt leczenia wynosił 26,5%), a różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej odnotowano także dla podgrup chorych w stadium 2. PChN (zmiana o ok. -2,8 ml/min/1,73 m² na rok w grupie badanej i o -3,9 ml/min/1,73 m² na rok w grupie kontrolnej) oraz w stadium 3. (zmiana o -3,7 ml/min/1,73 m² na rok w grupie badanej i o ok. -5,4 ml/min/1,73 m² na rok w grupie kontrolnej).

W badaniu *TEMPO 4:4* oceniano zmianę wartości eGFR po 24 miesiącach terapii w badaniu *TEMPO 4:4* względem wartości początkowej w badaniu *TEMPO 3:4* (tj. po ok. 60 miesiącach leczenia). W grupie u chorych kontynuujących stosowanie TOL całkowita zmiana eGFR wyniosła -16,7 ml/min/1,73m², a w podgrupie chorych w 2./3. stadium PChN (-17,7 ml/min/1,73m²). W czasie 24 miesięcy okresu obserwacji badania *TEMPO 4:4* odnotowano spadek eGFR o 3,26 ml/min/1,73m² w grupie kontynuującej stosowanie TOL względem wartości uzyskanych na początku badania.

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano także **zmianę stadium PChN** w czasie 36 miesięcy trwania leczenia. 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. 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, a niska wartość parametru NNT (tj. 8) świadczy o dużej sile badanej interwencji. Czwarte. i 5. stadium PChN odnotowano w rozpatrywanej podgrupie chorych natomiast częściej w grupie kontrolnej niż badanej.

Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania *REPRISE*

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania *REPRISE* stanowiła **zmiana eGFR** pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną po zakończeniu terapii. Po 12 miesiącach²⁸ terapii odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w odniesieniu do rocznej średniej **zmiany eGFR** pomiędzy grupą stosującą TOL+BSC a grupą otrzymującą PLC+BSC (-2,34 ml/min/1,73 m² vs -3,61 ml/min/1,73 m²). Różnica wynosiła zatem 1,27 ml/min/1,73 m² (co odpowiada 35-procentowej zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku) i na podstawie informacji zamieszczonych przez autorów badania wnioskuje się, że była istotna statystycznie na korzyść tolwaptanu. Wyższość interwencji badanej nad grupą kontrolną potwierdzono również w przeprowadzonych przez autorów analizach wrażliwości. Istotny statystycznie korzystny wpływ TOL+BSC względem PLC+BSC odnotowano m.in. dla podgrupy chorych w 3a i 3b stadium PChN, a więc u chorych z populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy. Dla podgrupy chorych w stadium 2. PChN różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, jednakże należy mieć na uwadze względnie niewielką liczebność tej podgrupy chorych w badaniu.

Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – **spadku zmiany eGFR**. Roczny średni spadek eGFR wynosił 3,16 ml/min/1,73 m² w grupie badanej i 4,17 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami wynosiła 1,01 ml/min/1,73 m² i była znamiennej statystycznie na korzyść interwencji badanej. Znamienne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej w zmniejszaniu tempa spadku eGFR odnotowano także w podgrupie chorych z PChN w stadium 3a i 3b.

Ocena skuteczności TOL na podstawie rejestru *Bern ADPKD*

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Andereg 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 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.

²⁸ Czas trwania fazy podwójnie zaślepionej

Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej) tylko w przypadku domeny funkcjonowania fizycznego. 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.

Po 12 miesiącach obserwacji mediana zmiany 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. 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, kopeptyną w osoczu, NGIA 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.

Ocena bezpieczeństwa TOL na podstawie badań TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 oraz REPRISE

W analizowanych badaniach **zgony** wystąpiły w badaniu TEMPO 4:4 (4 zgony w grupie kontynuującej stosowanie TOL, wszystkie wystąpiły po przerwaniu stosowania interwencji badanej) oraz w badaniu REPRISE (1 zgon w wyniku wypadku komunikacyjnego w grupie PLC+BSC). W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych nie odnotowano przypadków zgonu w żadnej z grup.

W badaniu TEMPO 3:4 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu **ciężkich zdarzeń niepożądanych** w populacji ogólnej z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi, które raportowano istotnie częściej w grupie TOL+BSC (1% chorych) niż w grupie PLC+BSC (0,2% chorych). W badaniu TEMPO 4:4 co

najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 16% chorych kontynuujących stosowanie tolwaptanu (a więc ze zbliżoną częstością jak w czasie 36 miesięcy trwania badania *TEMPO 3:4*, w którym ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie TOL wystąpiły u około 18% chorych). Po 12 miesiącach stosowania TOL w badaniu *REPRISE* wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego doświadczyło 12,5% chorych w grupie TOL+BSC i 8,8% chorych w grupie PLC+BSC w populacji ogólnej (różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej). W grupie badanej istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby (odpowiednio 4,6% vs 0,6% chorych), podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (odpowiednio 1,6% vs 0,1% chorych) i podwyższenie aktywności ALAT (odpowiednio 1,2% vs 0% chorych). W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowywano ze zbliżoną częstością w grupie TOL+BSC i PLC+BSC. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu istotnie statystycznie częściej występowały w grupie TOL+BSC, zarówno w populacji ogółem, jak i u chorych w stadium 2. i 3. PChN. W badaniu *TEMPO 4:4* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u ok. 93% chorych (a więc ze zbliżoną częstością jak u chorych stosujących TOL w badaniu *TEMPO 3:4*, w którym odnotowano je u około 98% chorych), a u ok. 5% chorych doprowadziły do przerwania ich uczestnictwa w badaniu. W badaniu *REPRISE* zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych, zarówno w grupie badanej (ok. 85%), jak i kontrolnej (ok. 82%). Większość zdarzeń określono jako zdarzenia o stopniu nasilenia „innym niż ciężkie”.

W badaniu *TEMPO 3:4* zakażenia dróg moczowych (w populacji ogólnej oraz u chorych w 3. stadium PChN), zakażenie torbieli nerki, hiperglikemię, ból pleców, ból nerki (w populacji ogólnej i u chorych w 3. stadium PChN), krwimocz, gorączkę odnotowano istotnie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej. Natomiast hiperglikemię/nowyy przypadek cukrzycy, nadmierne pragnienie, zmniejszone łaknienie, hiperurykemię, hipernatremię, zdarzenia związane z arytmia, palpitacje, suchość w ustach, zaparcia, niestrawność, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby prowadzące do przerwania udziału w badaniu, suchość skóry, wysypka, egzema, wielomocz oraz wielomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu, nokturie, częstomocz oraz częstomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu, pragnienie, zmęczenie, zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym stężeniem sodu i kwasu

moczowego, reakcje anafilaktyczne odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej.

W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych (w tym nowotworów złośliwych, odwodnienia, jaskry, nadciśnienia, torbieli wątroby, niewydolności wątroby, nokturii, bólu nerki i pragnienia prowadzących do przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby lub zaburzeniami w wynikach parametrów laboratoryjnych prowadzących do przerwania udziału w badaniu) nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *TEMPO 4:4* u chorych najczęściej występowało pragnienie (ok. 47% chorych), wielomocz (ok. 41% chorych) oraz nadciśnienie (ok. 29% chorych).

W badaniu *REPRISE* istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych TOL niż w grupie PLC+BSC występowało pragnienie (4% chorych w grupie TOL+BSC vs ok. 2% chorych w grupie PLC+BSC), a także nadmierne pragnienie (odpowiednio 1,8% vs 0,4%). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść interwencji badanej odnotowano również w częstości występowania m. in. biegunki (u ok. 7% w grupie TOL+BSC vs ok. 3% w grupie PLC+BSC), zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby (odpowiednio ok. 11% vs ok. 5%), wielomoczu (ok. 5% vs ok. 2%), nokturii (ok. 5% vs ok. 2%), podwyższonej aktywności AIAT (odpowiednio ok. 4% vs ok. 1%), podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (odpowiednio 2,5% vs 0,4%). 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 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 AIAT (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.

W badaniu *REPRISE* 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. U chorych w grupie TOL+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowało zaś zwiększenie aktywności AIAT powyżej 3 x GGN (odpowiednio 5,6% vs 1,2%), podwyższenie aktywności AIAT powyżej 5 x GGN (odpowiednio 3,4% vs 0,7%) oraz podwyższenie aktywności AspAT powyżej 3 x GGN (odpowiednio 3,5% vs 0,9% chorych).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Według danych przedstawionych w *ChPL Jinarc®* i w dokumencie opublikowanym na stronie FDA stosowanie tolwaptanu potencjalnie może być związane z wystąpieniem m.in. następujących działań niepożądanych:

- idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę – stosowanie tolwaptanu związane jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT we krwi, rzadko z towarzyszącym temu podwyższonym stężeniem bilirubiny całkowitej. Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby u chorych na ADPKD;
- działania niepożądane związane z utratą wody – takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz. Chorzy stosujący TOL powinni mieć stały dostęp do wody i uzupełniać utracone płyny już przy pierwszych oznakach pragnienia w celu uniknięcia wzmożonego pragnienia i odwodnienia;
- odwodnienie – u chorych należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, ponieważ terapia tolwaptanem może prowadzić do ciężkiego odwodnienia stanowiącego czynnik ryzyka upośledzenia czynności nerek;

- utrudniony odpływ moczu – należy zapewnić odpływ moczu. U chorych z częściowym utrudnieniem odpływu moczu istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu;
- zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej – obfite wydalanie wody z moczem może powodować odwodnienie oraz zwiększenie stężenia sodu w surowicy. Podczas długotrwałego leczenia tolwaptanem należy regularnie oznaczać zawartość elektrolitów;
- nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy – przed rozpoczęciem terapii należy skorygować nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy;
- reakcje anafilaktyczne – po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W trakcie leczenia chorzy powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją;
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego – przypadki zwiększenia stężenia kwasu moczowego i/lub dny moczanowej obserwowane w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo nie były ciężkie i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Najczęściej występujące działania niepożądane tolwaptanu związane są z utratą wody. W związku z tym niezwykle ważne jest, aby chorzy mieli zapewniony dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów już przy pierwszych objawach pragnienia. U chorych przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu.

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc® a następnie monitorowanie aktywności transaminaz w trakcie leczenia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Również analiza dokumentów opublikowanych przez EMA wskazuje **na korzystny ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Jinarc®**. W dokumentach tych wskazano m.in., iż tolwaptan istotnie klinicznie wpływa na spowolnienie upośledzenia czynności nerek u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wykazujących szybki postęp choroby. Podczas terapii tolwaptanem należy mieć na uwadze ważne zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jinarc®, m.in. działania niepożądane związane z utratą wody i odwodnieniem, uszkodzenie wątroby u chorych z ADPKD. **Uznano jednak, że zapisy umieszczone przez podmiot odpowiedzialny w ChPL oraz wymagania planu zarządzania ryzykiem są odpowiednie, aby ograniczyć zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia, szczególnie ryzyko toksycznego działania na wątrobę.** Podsumowując, biorąc pod uwagę rzadkie występowanie ADPKD, ciężki przebieg choroby i brak innych dostępnych terapii spowalniających postęp choroby, **stosunek korzyści do ryzyka dla leku Jinarc® można uznać za pozytywny.**

Wnioski

Wyniki z badań klinicznych dotyczące oceny skuteczności potwierdzają korzyści płynące ze stosowania tolwaptanu i wskazują, iż produkt leczniczy Jinarc® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. Tolwaptan istotnie wpływa na spowolnienie wzrostu całkowitej objętości nerek (odzwierciedlającej rozwój torbieli) i postępu upośledzenia czynności nerek u chorych z przewlekłą chorobą nerek w

stadium od 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie TOL może powodować zwiększenie częstości niektórych zdarzeń niepożądanych. Mając jednak na uwadze korzyści płynące z zastosowania TOL i jednocześnie uwzględniając ciężki przebieg ADPKD i brak innych dostępnych terapii, które spowalniałyby postęp choroby, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa tolwaptanu, jeżeli jest on stosowany zgodnie z zaleceniami uwzględnionymi w ChPL i ulotce dla chorego, jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Uwzględniając przewlekły i postępujący charakter choroby stwierdzono, iż uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na **istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania tolwaptanu w praktyce klinicznej i należy go uznać za pierwszą skuteczną metodę leczenia chorych na ADPKD.**

6. Dyskusja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek, u których występuje przewlekła choroba nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia i którzy wykazują szybki postęp choroby.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek to choroba dziedziczna, w przebiegu której w nerkach rozwijają się liczne wypełnione płynem torbiele, co ostatecznie wpływa na pogorszenie czynności nerek i może doprowadzić do ich niewydolności. Jest to choroba **upośledzająca, powodująca silny ból i zagrażająca życiu chorego**. Zaburzone funkcjonowanie nerek wpływa na życie rodzinne, funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczno-ekonomiczne chorych oraz ich pracę zawodową. Objawy choroby takie jak silny ból pleców i brzucha, zwiększenie obwodu brzucha, nawracające zakażenia dróg moczowych, znaczące zmęczenie, niepokój, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w sposób znaczący **wpływają na jakość życia chorych**. Około 50% chorych na ADPKD będzie wymagać w przyszłości dializy lub przeszczepienia nerki (ADPKD jest czwartą przyczyną rozwoju schyłkowej niewydolności

nerek u dorosłych na świecie). Chorzy obawiają się także możliwości dziedziczenia ADPKD przez ich dzieci [CADTH 2016, SMC 2015].

Podstawę leczenia ADPKD w Polsce stanowi obecnie jedynie leczenie objawowe (stosuje się leki przeciwdziałające nadciśnieniu tętniczemu, antybiotyki w celu zwalczania infekcji dróg moczowych i torbieli oraz leki przeciwbólowe w celu złagodzenia bólu). Z uwagi na brak dostępu do skutecznej terapii, u chorych na ADPKD **istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna** odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce opcji terapeutycznej **wpływającej na spowolnienie postępu choroby**, która zapobiegałaby powstawaniu torbieli w nerkach, albo przynajmniej wzrostowi tych, które już są w nich obecne. **Taka terapia prawdopodobnie uchroniłby chorych przed szybką progresją PChN oraz umożliwiłaby odsunięcie w czasie konieczności wprowadzenia terapii nerkozastępczej** [Dębska-Ślizień 2018, SMC 2015].

Uważa się, że w przebiegu autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek komórki nerek nie reagują prawidłowo na wazopresynę, co prowadzi do powstawania wypełnionych płynem torbieli. Substancja czynna leku Jinarc®, tolwaptan, jest selektywnym antagonistą receptora wazopresyny. Blokowanie receptorów powoduje zmniejszenie reabsorpcji wody poprzez obniżenie ekspresji akwaporyn w błonie cewki zbiorczej. Skutkiem tego jest zwiększone wydalanie wody, bez klinicznie istotnej utraty elektrolitów. Blokując receptory wazopresyny w nerkach, **lek Jinarc® może obniżyć proliferację komórek, spowolnić powstawanie torbieli i pogorszenie funkcjonowania nerek a tym samym spowolnić postęp choroby** [EPAR 2018, Fliszkiewicz 2017, NICE 2015].

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolwaptanu u chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. W związku z tym, że obecnie w Polsce chorzy nie mają dostępu do skutecznej terapii mającej na celu opóźnienie powstawania torbieli oraz spowolnienie pogorszenia czynności nerek i stosuje się jedynie leczenie objawowe,

tolwaptan został porównany z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC²⁹). Porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w raporcie na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *TEMPO 3:4* oraz randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *REPRISE*. Dodatkowo w raporcie uwzględniono wyniki jednoramiennego, otwartego badania *TEMPO 4:4*, stanowiącego przedłużenie badania *TEMPO 3:4*. W raporcie uwzględniono także wyniki z obserwacyjnego, prospektywnego rejestru *Bern ADPKD*.

Wyniki przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy porównania na podstawie badań RCT (*TEMPO 3:4* i *REPRISE*) wskazują na przewagę skuteczności leczenia tolwaptanem względem najlepszego leczenia wspomagającego. Postęp ADPKD, o którym świadczy zarówno wzrost całkowitej objętości nerek, jak i malejący szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, został znacznie spowolniony po 3 latach leczenia tolwaptanem (względna redukcja rocznego wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 49,2%). 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 rocznego wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 39,8%). Stosowanie tolwaptanu przez 36 miesięcy badania *TEMPO 3:4* było także związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD w populacji ogólnej (o 13%), a także u chorych w stadium 3. PChN (o 29%), względem BSC. Analiza zawiera również dane kliniczne wskazujące na akceptowalny profil bezpieczeństwa tolwaptanu (w tym dane długookresowe na podstawie wyników badania jednoramiennego *TEMPO 4:4*).

Wyniki badania *REPRISE* wskazują, że tolwaptan spowalnia obniżenie funkcji nerek u chorych na ADPKD w bardziej zaawansowanym stadium PChN niż w badaniu *TEMPO 3:4*. W badaniu *REPRISE* dla podgrupy chorych w stadium 3a. i 3b. PChN odnotowano istotny statystycznie korzystny wpływ TOL+BSC względem PLC+BSC w odniesieniu do zmiany eGFR względem

²⁹ W badaniach z grupą kontrolną opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla TOL+BSC vs PLC+BSC

wartości początkowej. Dla podgrupy chorych w stadium 2. PChN różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, jednakże należy mieć na uwadze względnie niewielką liczebność tej podgrupy chorych w badaniu.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA [EMA 2018, EMA 2015] i [REDACTED] stwierdzono **korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Jinarc® w rozpatrywanej populacji docelowej.**

Jakość randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy określono jako wysoką. Wiarygodność randomizowanych badań *TEMPO 3:4* oraz *REPRISE* oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. W większości rozpatrywanych domen ryzyko błędu w analizowanych badaniach oceniono jako niskie. W skali Jadad badanie *TEMPO 3:4* i *REPRISE* oceniono na 5 punktów możliwych do uzyskania w 5-punktowej skali. Jednoramienne badanie *TEMPO 4:4* oceniono natomiast w skali NICE, przyznając 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Jakość badania obserwacyjnego (oceniono jako niską).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Jak podkreślono w akapicie powyżej, jakość randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy określono jako wysoką, zaś jakość badania obserwacyjnego oceniono jako niską. Zdecydowaną większość chorych uczestniczących w badaniach stanowili chorzy rasy białej. Należy zauważyć iż, pomimo że **ADPKD jest chorobą rzadką, wyniki analizy oparte zostały na dwóch badaniach randomizowanych z bardzo liczną grupą chorych** (w głównym badaniu *TEMPO 3:4* uczestniczyło łącznie 1 445 chorych).

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*). **Należy jednak podkreślić, iż chorzy z populacji docelowej stanowili zdecydowaną większość ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniach włączonych do analizy**³⁰. Ponadto w raporcie

³⁰ W badaniu *TEMPO 3:4* odsetek chorych względem populacji ogólnej w 2. i 3. stadium PChN wyniósł odpowiednio: 65,4 % (w grupie TOL) i 63,9% (w grupie PLC). Natomiast w badaniu *REPRISE* odsetek chorych względem populacji ogólnej w 2. i 3a i 3b stadium PChN wyniósł odpowiednio: 79,7% (w grupie

zaprezentowano dostępne wyniki analizy w podgrupach chorych, które obejmowały populację docelową (chorzy w 2. i 3. stadium PChN). Co ważne, analiza w podgrupach dla pierwszorzędowych, złożonych drugorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych została predefiniowana w protokole badania *TEMPO 3:4*.

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy którzy wykazują szybki postęp choroby. Zgodnie z kryteriami włączenia do Programu lekowego dla TOL szybki postęp choroby definiuje się jako: zmniejszenie eGFR ≥ 5 ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR $\geq 2,5$ ml/min na rok w okresie 5 lat oraz wzrost całkowitej objętości nerek TKV $> 5\%$ na rok w badaniu MRI lub objętość nerek TKV > 750 ml mierzona w MRI lub długość większej z nerek $> 16,5$ cm mierzona w USG (badanie ultrasonograficzne). Chorzy z badania *TEMPO 3:4* spełniają kryterium w zakresie objętości nerek TKV > 750 ml mierzonej za pomocą MRI, dlatego można stwierdzić, że sa to chorzy z szybkim postępem choroby. W badaniu *REPRISE* u 8,8% chorych w grupie TOL i u 8,7% w grupie PLC odnotowano TKV $> 2\ 000$ ml, natomiast u 11,1% chorych w grupie TOL i u 10,6% chorych w grupie PLC stwierdzono TKV $\leq 2\ 000$ ml. Na podstawie przedstawionych danych z badania *REPRISE* nie można stwierdzić czy chorzy wykazywali szybki postęp choroby, jednak można przypuszczać, że część chorych wykazywała taką progresję. Ponad to kryteria włączenia dla chorych w przedziale wiekowym 56-65 r.ż. obejmują udowodnioną progresję ADPKD tj. udowodniony w wywiadzie spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej $> 2,0$ ml/min/1,73 m² na rok w oparciu o dane z wywiadu dotyczące eGFR. Badanie *TEMPO 4:4* stanowi przedłużenie badania *TEMPO 3:4* co oznacza, że uczestniczyli w nim chorzy z szybką progresją choroby. W przypadku rejestru *Bern ADPKD* wskazano, że w Szwajcarii terapia TOL jest refundowana w przypadku szybkiej progresji choroby definiowanej jako klasa 1C do 1E według klasyfikacji Mayo lub szacowany spadek GFR ≥ 5 ml/min/1,73 m² lub wzrost objętości nerek $> 5\%$ na rok lub mutacja PKD1 i przewidywanie wyniku nerkowego w wyniku ADPKD > 6 .

Badania randomizowane włączone do analizy ukończyła znaczna część chorych (spośród 1 445 chorych zrandomizowanych do badania *TEMPO 3:4* oraz spośród 1 370

TOL) i 81,3% w grupie PLC. W rejestrze *Bern ADPKD* odsetek chorych w 2. i 3. stadium PChN był następujący: 61,2% chorych z populacji ogółem a w grupie stosującej TOL 60,0% chorych (według danych przedstawionych w publikacji *Andereg 2020*)

zrandomizowanych do badania *REPRiSE* utracono łącznie, jedynie: kolejno 19,9% i 11,3% chorych).

Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia. Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono dwa randomizowane badanie kliniczne oraz otwarte badanie jednoramienne (nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy) i jedno prospektywne badanie obserwacyjne.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Xie 2020, Blair 2019, Blair 2015, Bolignano 2015, Santoro 2015, Baur 2014*) spełniających kryterium populacji i interwencji, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu. Wnioski autorów włączonych przeglądów systematycznych dotyczące interwencji badanej były spójne – stosowanie tolwaptanu korzystnie wpływa m.in. na spowolnienie zwiększania TKV i pogorszenia czynności nerek. Lek ten wpływa także korzystnie na zmniejszenie nasilenia bólu nerek. Ponadto stwierdzono, że stosowanie tolwaptanu stanowi nową, obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na ADPKD. Żaden z przeglądów nie był jednak ukierunkowany na analizę skuteczności leczenia w rozpatrywanej populacji docelowej – chorych na ADPKD w 2. i 3. stadium PChN z szybkim postępem choroby. Ponad to żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w styczniu 2019 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Dlatego też zdecydowano o włączeniu do raportu badań pierwotnych.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 7 rekordów opisujących badania kliniczne, odnoszące się do oceny bezpieczeństwa i skuteczności tolwaptanu u dorosłych chorych na ADPKD, w tym 5 rekordów opisujących badania w fazie rekrutacji chorych, 1 rekord opisujący trwające badanie oraz 1 rekord odnoszący się do badania zakończonego, w którym udział wzięli chorzy uczestniczący uprzednio w innych badaniach dla tolwaptanu.

Skuteczność interwencji względem komparatora **oceniono we włączonych badaniach za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych**. W badaniu *TEMPO 3:4* jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano parametry związane z całkowitą objętością nerek. Jak wskazano w zaleceniach *SWGIKD 2014* i *KHA-CARI 2016*, u chorych na ADPKD całkowita objętość nerek jest dobrym czynnikiem predykcyjnym w ocenie progresji choroby nerek i powinna być oceniana w badaniach klinicznych jako surogatowy wskaźnik odpowiedzi na leczenie [SWGIKD 2014, KHA-CARI 2016]. TKV jest dokładnym oszacowaniem obciążenia nerek przez torbiele i wiąże się z nasileniem bólu, nadciśnieniem, krwimoczem, białkomoczem lub albuminurią oraz utratą czynności nerek. TKV rośnie wykładniczo u praktycznie każdego chorego z ADPKD, średnio o 5–6% rocznie u dorosłych. Podwyższony TKV, szczególnie w połączeniu z wyższym wiekiem i obniżoną czynnością nerek, pozwala na identyfikację chorych, którzy są narażeni na rozwój schyłkowej niewydolności nerek [KDIGO 2015].

Stanowisko to jest zgodne z opinią EMA, według której wykazano na podstawie badań klinicznych, że **TKV jest wiarygodnym prognostycznym biomarkerem stosowanym w ocenie progresji choroby u chorych na ADPKD** [EMA 2015a].

EMA uzasadnia wybór TKV jako pierwszorzędowego punktu końcowego następującymi argumentami:

- TKV jest czynnikiem predykcyjnym wzrostu nerek, a inne punkty końcowe (ból nerek, krwimocz, nadciśnienie) nie dostarczają informacji związanych z przewidywanym wpływem tolwaptanu na wzrost nerek;
- zastosowanie punktów końcowych związanych z rozwojem schyłkowej niewydolności nerek (na przykład czas do osiągnięcia 3. stadium PChN, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, terapia nerkozastępcza, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny) jest nieuzasadnione w przypadku chorób rzadkich, ponieważ ocena wymienionych punktów końcowych wymagałyby większej liczby chorych oraz dłuższego czasu trwania badania;
- wolniejsze tempo pogorszenia eGFR, jego zmienność i zakłócenie kompensacyjnej hiperfiltracji we wczesnych stadiach choroby;
- dane literaturowe potwierdzają, że TKV stanowi marker progresji ADPKD [EMA 2015].

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano także zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia tj. od zakończenia dostosowywania dawki do 36 miesiąca. Jak

wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* pomiar ten jest swoistym laboratoryjnym surogatem oceny klirensu nerkowego i pozwala na obliczenie eGFR. Oszacowanie eGRF na podstawie stężenia kreatyniny jest bardziej preferowane niż na podstawie cystatyny C ze względu na lepszą charakterystykę tego pierwszego parametru [Badve 2016, Dobrek 2016, EMA 2016].

W badaniu *TEMPO 3:4* oceniano również funkcje w nerek za pomocą parametru eGFR. W badaniu *REPRISE* zmiana eGFR pomiędzy wartością początkową a wartością ocenianą po zakończeniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocena ta także jest zgodna z zaleceniami EMA, gdyż w praktyce korzysta się z obliczonych wartości eGFR, ze względu na kosztowność i niepraktyczność wykonania pomiaru GFR (wymaga dokonania dobowej zbiórki moczu) [APD 2019]. Aby ocenić wyniki związane z eGFR w kontekście klinicznym należy podkreślić, że szybki postęp niewydolności nerek jest definiowany m.in. jako trwały spadek eGFR o ponad 5 ml/min/1,73 m²/rok. Późniejsze stadia PChN są zatem szczególnie interesujące dla weryfikacji działania klinicznego tolwaptanu. Należy podkreślić, iż w badaniu *TEMPO 3:4* analizowano m.in. zmianę stadium PChN (w tym w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia leczenia) w czasie 36 miesięcy trwania badania.

W badaniach włączonych do raportu analizowano także inne, zalecane m.in. przez EMA punkty końcowe np. nasilenie białkomoczu. Białkomocz odnotowywany jest u około 25% dorosłych chorych z ADPKD i wiąże się z większą TKV, szybszym spadkiem czynności nerek i wcześniejszym początkiem schyłkowej niewydolności nerek [EMA 2016, KDIGO 2015]. W badaniach włączonych do analizy oceniano także inne istotne klinicznie w odniesieniu do objawów autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek punkty końcowe tj. nasilenie bólu, nadciśnienie czy zmęczenie.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *TEMPO 3:4* był złożony punkt końcowy dotyczący oceny wystąpienia progresji klinicznej definiowanej jako wystąpienie określonych punktów końcowych związanych z nadciśnieniem tętniczym, bólem nerek, albuminurią i zmniejszeniem czynności nerek. Wymienione parametry uznano za istotne klinicznie w przypadku chorych na ADPKD a wpływ leku na te parametry może powodować zmniejszenie tempa rozwoju torbieli nerek. Co ważne analiza złożonego punktu końcowego nie powinna być rozpatrywana jako ograniczenie, gdyż zgodnie z zaleceniami Agencji „złożone punkty końcowe powinny być uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one

predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane powinny być nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej [Wytyczne 2016]. Złożony punkt końcowy oceniany w badaniu *TEMPO 3:4* był predefiniowany w protokole badania a w raporcie uwzględniono oddzielnie wyniki dla poszczególnych komponentów tego punktu końcowego.

W badaniu *TEMPO 3:4* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie punktów końcowych dotyczących oceny ciśnienia tętniczego. Należy jednak zauważyć, iż, jak wskazują autorzy badania, nadciśnienie występowało u większości chorych już na początku badania, co ogranicza możliwość wykazania potencjalnie korzystnego wpływu tolwaptanu na rozwój lub nasilenie nadciśnienia [Torres 2012].

Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego*, zaburzone funkcjonowanie nerek wpływa na życie rodzinne, funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczno-ekonomiczne chorych oraz ich pracę zawodową. Objawy choroby takie jak silny ból pleców i brzucha, zwiększenie obwodu brzucha, nawracające zakażenia dróg moczowych, znaczące zmęczenie, niepokój, zaburzenia sercowo-naczyniowe, **w sposób znaczący wpływają na jakość życia chorych** [CADTH 2016, SMC 2015, NICE 2015]. Należy zauważyć iż w raporcie uwzględniono dane z rejestru *Bern ADPKD* przedstawione w publikacji *Anderegg 2020*, w której analizowano wyniki dotyczące wpływu porównywanych terapii na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych (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. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej) jednak tylko w przypadku domeny funkcjonowania fizycznego.

Co więcej, w **badaniu *TEMPO 3:4* oceniano m.in. klinicznie istotny ból nerek, który bezpośrednio wpływa na jakość życia chorych.** W czasie 36 miesięcy trwania leczenia istotny klinicznie ból nerek (wymagający wydania zwolnienia lekarskiego, leczenia farmakologicznego lub inwazyjnej interwencji) 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. W

przypadku oceny zmiany nasilenia bólu nerek względem wartości początkowej (ocena wykonywana przez chorych w ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych) nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego, ale należy wziąć pod uwagę, iż mimo że 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 przez chorych, przy przerwach między wizytami wynoszącymi 4 miesiące, nie była więc wystarczająca do oceny bólu nerek u chorych z ADPKD, prawdopodobnie z powodu bardziej epizodycznego charakteru zdarzeń bólowych u większości chorych z ADPKD [Torres 2012].

Jak wskazują autorzy publikacji *Bargagli 2020* kamienie nerkowe występują istotnie częściej u chorych z ADPKD w porównaniu z populacją ogólną, z częstością do 36% w badaniach przekrojowych. Prolitogenne nieprawidłowości w oddawaniu moczu występujące u chorych z ADPKD to mała objętość moczu, niskie pH moczu z niskim stężeniem amoniaku w moczu, hipocytraturia, hiperurykozuria i rzadziej hiperoksaluria. Ponadto czynniki anatomiczne mogą odgrywać ważną rolę w tworzeniu się kamieni ze względu na większą objętość nerek u chorych z ADPKD. Należy zauważyć iż w raporcie uwzględniono dane z rejestru *Bern ADPKD* przedstawione w publikacji *Bargagli 2020* w której oceniano wpływ TOL na profil ryzyka litogenego w moczu. Wyniki przedstawione w publikacji wskazują, że tolwaptan jest związany ze znacznie poprawionym profilem ryzyka litogenego w moczu u chorych z ADPKD tj. znacznie niższymi względnymi wskaźnikami przesylenia szczawianem wapnia, bruszytem i kwasem moczowym, nawet po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających, takich jak płeć, wiek, eGFR, produkcja kwasu endogennego i TKV dostosowany do wzrostu. Wyniki analizy wskazują zatem na korzystny wpływ TOL w zapobieganiu kamicy nerkowej u chorych z ADPKD.

Ogólnie wybór punktów końcowych w analizowanych badaniach należy uznać za prawidłowy. W szczególności uważa się, że wybór głównego punktu końcowego w badaniu *TEMPO 3:4* jest dobrze poparty argumentami klinicznymi i literaturą. Tym bardziej, że jak podkreślono powyżej inne punkty końcowe, takie jak te związane z początkiem schyłkowej niewydolności nerek lub zgonem z jakiegokolwiek przyczyny, wymagałyby włączenia do badania znacznie większej liczby chorych niż jest to możliwe w tym przypadku (ADPKD jest chorobą rzadką) i prowadzenia niepraktycznie długotrwałych badań klinicznych [EMA 2015]. Należy także podkreślić, iż w raporcie przedstawiono dane dotyczące długookresowej oceny

skuteczności TOL na podstawie fazy przedłużonej badania *TEMPO 3:4* tj. badania *TEMPO 4:4*.

W opinii EMA badanie *TEMPO 3:4* jest odpowiednio zaprojektowanym badaniem klinicznym z właściwymi kryteriami włączenia i wykluczenia z badania. Kryteria włączenia pozwoliły na włączenie do badania populacji chorych ze stosunkowo dużą względną objętością nerek odpowiadającą szybkiemu wzrostowi torbieli, ale z zachowaną czynnością nerek. Grupy stosujące tolwaptan/placebo były dobrze zrównoważone na początku badania w odniesieniu do czynników demograficznych. Do niekorzystnych czynników prognostycznych w ADPKD należą: genotyp ADPKD1, płeć męska, obecność anemii sierpowatej, wczesny wiek w chwili rozpoznania, nadciśnienie tętnicze, nasilony krwimocz, białkomocz, wielkość nerek, zwiększona masa lewej komory serca, torbiele wątroby u kobiet, trzy lub więcej przebytych ciąż oraz infekcje dróg moczowych u mężczyzn. Czynniki niekorzystne, których przewaga/niedomiar w jednej z grup mógłby rzutować na ocenę skuteczności leczenia, były odpowiednio zbalansowane pomiędzy grupami w chwili rozpoczęcia leczenia. Ponad to kryteria diagnostyczne zastosowane w celu rozpoznania ADPKD były w opinii EMA akceptowalne [EMA 2015].

Procedury randomizacji i zaślepienia były w opinii EMA odpowiednie i brak jest danych wskazujących na problemy związane z prowadzeniem badania *TEMPO 3:4*. W badaniu zaobserwowano stosunkowo niewielką liczbę chorych, których utracono z okresu z obserwacji, prawdopodobnie ze względu na fakt, iż nawiązywano kontakt telefoniczny z chorym w razie przerwania udziału w badaniu. Reasumując w opinii EMA badanie *TEMPO 3:4* było dobrze zaprojektowane i odpowiednio przeprowadzone. **Wysoki poziom istotności statystycznej wyników, brak oczywistych błędów systematycznych w badaniu, dodatkowo przeprowadzone analizy w podgrupach oraz zaobserwowana wielkość efektu leczenia odnosząca się do pierwszorzędownego punktu końcowego ma, w opinii EMA, szczególne znaczenie kliniczne** [EMA 2015].

W odniesieniu do badania *REPRISE* nie zidentyfikowano w opinii EMA kwestii problematycznych w zakresie projektu oraz sposobu prowadzenia badania, jak również analizy uzyskanych danych. Ponad to grupa badana i kontrolna była odpowiednio zbalansowana w zakresie danych demograficznych w chwili rozpoczęcia leczenia. Zmiana wskaźnika eGFR w

ciągu jednego roku w badaniu *REPRISE* wyniosła ok. 35%. Wynik ten jest bardzo podobny to wielkości efektu uzyskiwanego w głównym badaniu *TEMPO 3:4* [EMA 2018].

Na podstawie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z analizowanych w raporcie badań klinicznych stwierdzono, że tolwaptan może powodować idiosynkratyczne zwiększenie aktywności AlAT i AspAT we krwi, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej. Należy jednak podkreślić, że EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania tolwaptanu (Jinarc®) przewyższają ryzyko i lek ten może być dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stwierdził, że **najczęstsze działania niepożądane leku są możliwe do kontrolowania, a podmiot odpowiedzialny podjął wszelkie działania w celu zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności**. Jak wskazano w ChPL, aby zmniejszyć ryzyko poważnego i (lub) nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest wykonywanie badań krwi, w celu oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc®, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące. Zaleca się jednoczesną obserwację w kierunku objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby (takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemny kolor moczu lub żółtaczka). Firma wprowadzająca lek Jinarc® do obrotu ma informować lekarzy oraz chorych mających stosować lek o ryzyku wystąpienia hepatotoksyczności i konieczności zapobiegania zajściu w ciążę w czasie trwania leczenia. Ponadto producent zadeklarował kontynuowanie prowadzenia badań w celu dalszej oceny bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu, w tym ryzyka hepatotoksyczności. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skutecznego stosowania tolwaptanu w ChPL oraz ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności kierowane zarówno do personelu medycznego jak i chorych. Należy również zauważyć, że dane na temat stosowania leku Jinarc® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Jinarc® są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do zapewnienia bezpieczeństwa chorych [ChPL Jinarc®, EPAR 2018].

Najczęstsze zdarzenia niepożądane u chorych stosujących tolwaptan, zgłoszone w analizowanych badaniach wynikają z utraty wody (pragnienie, wielomocz, częstomocz i suchość w ustach). **Należy jednak podkreślić, iż zdarzenia te mogą być kontrolowane i monitorowane u większości chorych**. Producent leku zamieścił szczegółowe informacje w

ChPL odnoszące się do powyższych zdarzeń niepożądanych oraz w ulotce dla pacjenta, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Podkreślono, iż u chorych stosujących TOL istotne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia organizmu. Wskazano także, że należy poinformować chorych, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto chory musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii [ChPL Jinarc®].

W badaniu *TEMPO 3:4* znaczna część chorych z grupy PLC+BSC zgłosiła wystąpienie wielomoczu i nadmiernej diurezy nocnej. Utrzymywanie nawodnienia organizmu w obydwu grupach było konieczne w celu zapewnienia zaślepienia. **Należy zauważyć, że związane z tym zmniejszenie uwalniania wazopresyny w grupie kontrolnej mogło doprowadzić do zmniejszenia korzystnego efektu tolwaptanu oraz mogło mieć wpływ na niższe tempo wzrostu nerek zaobserwowane w grupie PLC+BSC.** Ponadto zwiększone spożycie płynów mogło zmniejszyć różnice w stężeniu μMCP1 między grupą badaną a kontrolną.

Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych, brakuje w Polsce dostępu do terapii skutecznej w zakresie spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek. Podstawę leczenia ADPKD w Polsce stanowi obecnie jedynie leczenie objawowe (stosuje się leki przeciwdziałające nadciśnieniu tętniczemu, antybiotyki w celu zwalczania infekcji dróg moczowych i torbieli oraz leki przeciwbólowe w celu złagodzenia bólu). W przypadku pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek chorzy wymagają zastosowania dializ lub przeprowadzenia przeszczepienia nerki. Dostępne strategie leczenia nie spowalniają progresji choroby, nie zmniejszają potrzeby leczenia nerkozastępczego, nie zmniejszają ryzyka wystąpienia powikłań choroby a także nie zmniejszają ryzyka zgonu. **U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce opcji terapeutycznej wpływającej na spowolnienie postępu choroby, która zapobiegałaby powstawaniu torbieli w nerkach, albo przynajmniej wzrostowi tych, które już są w nich obecne. Taka terapia prawdopodobnie uchroniłby chorych przed szybką progresją PChN oraz umożliwiłaby odsunięcie w czasie konieczności wprowadzenia terapii nerkozastępczej.**

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Jinarc® w leczeniu dorosłych chorych na autosomalną dominującą postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Tolwaptan wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym obecnie stosowane jest jedynie leczenie objawowe i od dawna wskazuje się na istnienie znaczącej niezaspokojonej potrzeby klinicznej. Przedstawione w raporcie wyniki badań klinicznych wskazują, iż produkt leczniczy Jinarc® finansowany w ramach Programu lekowego: *Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 : Q 61.2)* może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 69

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tolwaptanu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia*
<i>Evaluating the Safety and effectiveness in Adult KorEaN Patients Treated With Tolvaptan for Management of Autosomal dominant Polycystic Kidney Disease</i>	NCT03949894 (156-402-00144)	W fazie po rekrutacji chorych	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Interwencyjne, fazy IV, jednoramienne, otwarte	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności tolwaptanu stosowanego w celu spowolnienia rozwoju torbieli i niewydolności nerek u dorosłych chorych z Korei ze zdiagnozowaną szybko postępującą ADPKD i z PChN w stadium 1.-3.	Czerwiec 2019 r.	Czerwiec 2022 r.
<i>A Phase 3b, Multi-center, Open-label Trial to Evaluate the Long-Term Safety of Titrated Immediate-release Tolvaptan (OPC 41061, 30 mg to 120 mg/Day, Split Dose) in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i>	NCT02251275 / 2014-001516-19 (156-13-211)	Zakończone (nieopublikowane)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	Interwencyjne, fazy IIIb, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa tolwaptanu u dorosłych chorych na ADPKD i z PChN (eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² lub niższe jeśli monitor wyrazi zgodę na udział w badaniu) biorących wcześniej udział w innych badaniach dla tolwaptanu.	Wrzesień 2014 r.	Listopad 2018 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia*
<i>Subacute Effect of Tolvaptan on Total Kidney Volume in Adult Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i>	NCT03596957 / 2017-004115-39	Nieznany	Lisbet Brandi	Interwencyjne, fazy IV, randomizowane, otwarte, otwarte z zaślepioną oceną punktów końcowych, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tolvaptanu w porównaniu z brakiem stosowania TOL u dorosłych chorych na ADPKD z eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m ²	Wrzesień 2018 r.	Czerwiec 2019 r.
<i>Longitudinal Efficacy and Safety Study of Tolvaptan on Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients (LET-PKD Study)</i>	NCT02729662	Aktywne, po zakończonej rekrutacji chorych	Kyorin University	Interwencyjne, jednoramienne, otwarte	Długoterminowa ocena efektu terapeutycznego tolvaptanu (stosowanego zgodnie ze wskazaniem dla leku Samsca®) u dorosłych chorych na ADPKD w Japonii.	Październik 2016 r.	Marzec 2020 r.
<i>Post-Marketing Surveillance Study of Tolvaptan in Patients With ADPKD in Japan</i>	NCT02847624 (15600-003)	W fazie rekrutacji chorych	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tolvaptanu stosowanego u chorych na ADPKD w ramach praktyki klinicznej w Japonii.	Marzec 2014 r.	Marzec 2022 r.
<i>The German ADPKD Tolvaptan Treatment Registry is a Prospective, Observational, Multicentric Study of Patients Suffering From ADPKD That Are Considered for Tolvaptan Treatment.</i>	NCT02497521	W fazie rekrutacji chorych	University of Cologne	Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tolvaptanu stosowanego u dorosłych chorych na ADPKD w ramach praktyki klinicznej w Niemczech.	Listopad 2015 r.	Listopad 2025 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia*
<i>Canadian Observational Cohort Study of the Real-life Assessment of Tolvaptan (JINARC™) in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)</i>	NCT02925221	W fazie rekrutacji chorych	Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tolvaptanu stosowanego u dorosłych chorych na ADPKD w ramach praktyki klinicznej w Kanadzie.	Styczeń 2016 r.	Grudzień 2021 r.

*data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego
Data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2020 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"autosomal dominant polycystic kidney disease" OR ADPKD OR "polycystic kidney" OR "cystic disease" OR "cystic kidney" OR "kidney diseases" OR "kidney multicystic" OR "kidney polycystosis" OR "polycystic renal disease" OR "renal cystic disease" OR "renal polycystic disease"	15473	24749
#2	tolvaptan OR Jinarc OR Samsca OR "OPC 41061" OR "OPC-41061" OR OPC41061 OR jynarque	490	1868 ^^
#3	#1 AND #2	97^	333
#4	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	17107607^^^
#5	#3 AND #4	n/d	232
#6	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	215

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL³¹ (93), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 3, Cochrane Answers 1)

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 26.11.2020 r.

³¹ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"autosomal dominant polycystic kidney disease" [All Fields] OR ADPKD [All Fields] OR "polycystic kidney" [All Fields] OR "cystic disease" [All Fields] OR "cystic kidney" [All Fields] OR "kidney diseases" [All Fields] OR "kidney multicystic" [All Fields] OR "kidney polycystosis" [All Fields] OR "polycystic renal disease" [All Fields] OR "renal cystic disease" [All Fields] OR "renal polycystic disease" [All Fields]	120 623
#2	"tolvaptan" [All Fields] OR "Jinarc" [All Fields] OR "Samsca" [All Fields] OR "OPC 41061" [All Fields] OR "OPC-41061" [All Fields] OR "OPC41061" [All Fields] OR "jynarque" [All Fields]	1 157
#3	#1 AND #2	251
#4	"random" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR "randomisation" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "prospectived" [All Fields] OR "prospectives" [All Fields] OR "prospectively" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "comparated" [All Fields] OR "comparatively" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohorts" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "retrospectived" [All Fields] OR "retrospectives" [All Fields] OR "retrospectively" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trials" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blinded" [All Fields] OR "blinding" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "masked" [All Fields] OR "masking" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]	15 794 406
#5	#3 AND #4	175

Data wyszukiwania: 26.11.2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 72.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/	tolvaptan	116
	Jinarc	42
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(tolvaptan OR Jinarc)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(tolvaptan OR Jinarc)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm ³²	tolvaptan	90
	Jynarque	15
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(tolvaptan AND Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease)	27
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(tolvaptan OR Jinarc)	23
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	tolvaptan	0
	Jinarc	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 26.11.2020 r.

³² W raporcie nie uwzględniono dokumentów odnalezionych na stronie FDA, które wydano dla leku Samsca® (tolvaptan), gdyż lek ten zarejestrowany jest w leczeniu hiponatremii [FDA 2018]

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 73.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania tolwaptanu u chorych na ADPKD

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
Xie 2020	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMIT: IA	MEDLINE (przez PubMed, od 1966 r. do 2017 r.), Embase (przez Ovid, od 1928 r. do 2017 r.), Web of Science (od 1900 r. do 2017 r.) oraz Cochrane Library (od 1990 r. do 2017 r.) referencje wyuczonych praktyki klinicznej, artykułów przeglądowych i odpowiednich badań przesłano listy skierowane do badaczy, o których wiadomo, że byli zaangażowani w badania, z prośbą o informacje o niepublikowanych lub niekompletnych badaniach Ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.	Przeprowadzenie przeglądu systematycznego, oszacowanie i ocena skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu u chorych z ADPKD.	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Metaanaliza efektów losowych i analiza efektów stałych w podgrupach wskazują na przewagę tolwaptanu w rocznym tempie zmian TKV na każdym etapie PChN (MD: -3,32, 95% CI: -4,57; -2,07, I ² : 70%) (MD: -2,59, 95% CI: -3,16; -2,03, I ² : 31%). W dwóch badaniach odnotowano ból nerek (OR: 0,57, 95% CI: 0,46; 0,71), w grupie tolwaptanu odsetek chorych z bólem nerek był niższy niż w grupie placebo. W okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnej różnicy między tolwaptanem a placebo w albuminurii i objętości moczu w ciągu doby. Tolwaptan znacząco obniżył osmolalność moczu, co potwierdza związek między sygnalizacją receptora wazopresyny V2 a progresją ADPKD. Częstość pogorszenia nadciśnienia i bólu nerek była znacznie niższa w grupie TOL w porównaniu z grupą PLC. Wyniki metaanalizy wykazały nasilenie incydentów wątrobowych lub pewne komplikacje leczenia ADPKD. Dawki leków są dodatnio związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, zwłaszcza pragnieniem, częstomoczem i bólem nerek. Duże, podzielone dzienne dawki TOL mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności, w której on pośredniczy. W oparciu o dane z włączonych do analizy z badań RCT, tolwaptan ma znaczącą przewagę nad innymi terapiami w

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
				leczeniu ADPKD pod względem wyników klinicznych. Należy wziąć pod uwagę zdarzenia niepożądane w czasie terapii, ponieważ mogą one prowadzić do pewnych ostrych powikłań i urazów. Jednakże TOL jest nadal ważną opcją terapeutyczną dla chorych z ADPKD.
Blair 2019	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IB	Bazy: EMBASE, MEDLINE i PubMed od września 2015 r. do dnia ówczesnego wyszukiwania w ramach przeglądu. Wcześniejsze publikacje wydawnictwa Adis Drug Evaluation opublikowane w 2015 r. przeszukiwano ręcznie w celu odszukania istotnych danych. Przeszukano także bazy danych, rejestry oraz strony internetowe badań klinicznych. Ostatnia aktualizacja przeszukiwania: 14 stycznia 2019 r.	Ocena skuteczności, tolerancji i profilu bezpieczeństwa tolwaptanu, u chorych na ADPKD.	Do przeglądu włączono m.in. badania <i>TEMPO 3:4</i> , <i>TEMPO 4:4</i> i <i>REPRISE</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wyniki badania III fazy, <i>TEMPO 3:4</i> , wskazują, że trzyletnia terapia tolwaptanem spowalnia wzrost TKV oraz pogorszenie funkcji nerek w porównaniu do placebo. Korzyści ze stosowania interwencji odnotowano także względem złożonego drugorzędowego punktu końcowego – progresji klinicznej ocenianej przez badacza. Pomimo że w badaniu <i>TEMPO 4:4</i> , będącym przedłużeniem badania <i>TEMPO 3:4</i> , nie odnotowano utrzymywania się wpływu TOL na TKV po dłuższym czasie obserwacji, efekt tolwaptanu na spowolnienie pogorszenia funkcji nerek utrzymywał się przez kolejne dwa lata. W badaniu III fazy tj. <i>REPRISE</i> potwierdzono skuteczność stosowania TOL u chorych na ADPKD w późniejszych stadiach zaawansowania PChN. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była spójna z aktywnością farmakologiczną TOL. W badaniach <i>TEMPO</i> terapia TOL była związana ze specyficzną hepatotoksycznością, odwracalną po zaprzestaniu stosowania interwencji. Pomimo że stosowanie TOL wymaga ostrożnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, według obecnie dostępnych danych sugeruje się, że TOL stanowi wartościową opcję terapeutyczną w spowalnianiu progresji ADPKD u chorych, u których występuje ryzyko szybkiego postępu choroby.

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
Blair 2015	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IB	Bazy: MEDLINE (od 1946 r.), PubMed (od 1946 r.) i EMBASE (od 1996 r.) [ostatnia aktualizacja wyszukiwania 18 września 2015 r.], referencje z opublikowanych materiałów, baz danych, rejestrów oraz stron internetowych badań klinicznych. Zwrócono się także o dodatkowe dane do producenta leku.	Ocena właściwości farmakodynamicznych, farmakokinetycznych, potencjalnych interakcji z innymi lekami oraz skuteczności tolwaptanu.	Do przeglądu włączono m.in. badanie TEMPO 3:4, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wyniki badania III fazy TEMPO 3:4 przeprowadzonego z udziałem dorosłych chorych na ADPKD wskazują, że TOL wpływa na istotne zmniejszenie wzrostu TKV i opóźnienie pogorszenia się funkcji nerek względem grupy otrzymującej PLC. Stosowanie tolwaptanu powodowało również istotne zmniejszenie względem placebo występowania złożonego drugorzędowego punktu końcowego, tj. wystąpienia klinicznej progresji ocenionej przez badacza– ten punkt końcowy jest silnie związany ze zmniejszaniem ryzyka pogorszenia funkcji nerek oraz bólu nerki. Według autorów przeglądów, wiele z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie badanej była związana z utratą wody (np. wzmożone pragnienie). Stosowanie TOL wiązało się również ze specyficznym wzrostem stężenia enzymów wątrobowych, odwracalnym po przerwaniu leczenia. Pomimo że stosowanie TOL wymaga ostrożnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, według obecnie dostępnych danych sugeruje się, że tolwaptan stanowi nową obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na ADPKD.
Bologna 2015	Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu AOTMiT: IA	Przeszukano specjalistyczny rejestr grupy Cochrane dotyczący chorób nerek (do 6 czerwca 2015 r.) we współpracy z koordynatorem wyszukiwania badań klinicznych. Rejestr ten zawierał badania zidentyfikowane w wyniku:	Ocena wpływu interwencji na: <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie progresji ADPKD na podstawie pomiarów parametrów opisujących funkcje nerek (GFR, stężenie kreatyniny w surowicy), podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, białkomocz lub wydalanie albuminy z moczem oraz kliniczne punkty końcowe 	Do przeglądu włączono łącznie 30 badań, w tym badanie TEMPO 3:4, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Na podstawie metaanalizy dwóch badań stwierdzono, że antagoniści receptora V2 powodują zwiększenie pragnienia i suchość w ustach. Ponadto na podstawie wyników z badania TEMPO 3:4 wykazano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania TOL.

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • comiesięcznych przeszukiwań centralnego rejestru Cochrane (CENTRAL); • cotygodniowych przeszukiwań bazy MEDLINE OVID SP; • ręcznego wyszukiwania czasopism związanych z tematyką nerek oraz głównych konferencji dotyczących nerek; • wyszukiwana aktualnego dla danego roku w bazie EMBASE OVID SP; • cotygodniowych powiadomień dla wybranych czasopism z tematyką odnoszącą się do chorób nerek; • wyszukiwań w międzynarodowym rejestrze badań klinicznych (ICTRP) oraz bazie ClinicalTrials.gov. <p>Przeszukano również referencje odnoszące się do opracowań wtórnych, innych istotnych badań, wytycznych klinicznych oraz korespondencji badaczy dotyczącej niepublikowanych i niezakończonych badań.</p>	<p>(wystąpienie końcowego stadium choroby nerek, potrzeba leczenia nerkozastępczego);</p> <ul style="list-style-type: none"> • strukturę nerek (całkowita objętość nerek, objętość miąższu i objętość torbieli nerki); • występowanie punktów końcowych ukierunkowanych na chorego: zdarzenia sercowo-naczyniowe, zgony, hospitalizacje, ciśnienia tętnicze, ból nerek, jakość życia; • wystąpienie zdarzeń niepożądanych. 	<p>Stosowanie antagonistów receptora V2 skutkowało widoczną korzyścią w zakresie czynności i objętości nerek. Autorzy przeglądu twierdzą, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie korzystnego wpływu antagonistów receptora V2 na rozwój schyłkowej niewydolności nerek tylko na podstawie jednego badania (<i>TEMPO 3:4</i>).</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Santoro 2015</i>	Cook: 4/5 Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu AOTMiT: IB	Przeszukiwano bazę ClinicalTrials.gov do stycznia 2015 r.	Analiza eksperymentalnych i obecnie badanych terapii stosowanych u chorych na ADPKD.	Kryteria włączenia do przeglądu spełniało 25 badań, przy czym 16 z nich było zakończonych. Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> , spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Autorzy przeglądu stwierdzili, że TOL stanowi najbardziej obiecującą terapię w leczeniu ADPKD o postępującym charakterze. Najważniejsze ustalenia dotyczące skuteczności TOL odnoszą się do wyników badania <i>TEMPO 3:4</i> , w którym wykazano wpływ TOL na zmniejszenie wskaźnika wzrostu wartości TKV oraz spowolnienie spadku eGFR. Korzyści wynikające ze stosowania TOL nie są pozbawione ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. wielomocz, pragnienia, nadmiernej diurezy w nocy). Niektórzy chorzy wykazywali podwyższony poziom kwasu moczowego, sodu i enzymów wątrobowych w surowicy krwi, dlatego odpowiednio monitorowanie tych parametrów biochemicznych u chorych na ADPKD otrzymujących TOL jest obowiązkowe.
<i>Baur 2014</i>	Cook: 4/5 (nie przedstawiono kryteriów włączenia i wyłączenia badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IB	Bazy: Medline i Embase (od daty powstania bazy do 2 stycznia 2014 r.), dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne włączonych publikacji.	Przedstawienie danych dotyczących stosowania TOL u chorych na ADPKD pochodzących z badań przedklinicznych i farmakologicznych, a także badań klinicznych II i III fazy (głównie wpływu TOL na spowolnienie postępu ADPKD).	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> , spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Na podstawie badań farmakologicznych, przedklinicznych, a także badań klinicznych II i III fazy wykazano, że TOL stanowi skuteczną opcję terapeutyczną zasadniczo ukierunkowaną na patomechanizm rozwoju ADPKD. Stosowanie TOL opóźnia zwiększanie TKV, opóźnia pogorszenie funkcji nerek oraz zmniejsza ból nerek. Stosowanie TOL wiąże się z wystąpieniem istotnie częściej zdarzeń niepożądanych związanych z utratą wody (np. nadmiernej nocnej diurezy) oraz wzrostem stężenia aminotransferaz z jednoczesnym wzrostem ryzyka rozwoju ostrej niewydolności wątroby. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że odpowiednia selekcja chorych do leczenia TOL jest kluczowa w celu optymalizacji długoterminowych korzyści

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>terapii i minimalizacji ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz czynników ryzyka hepatotoksyczności. Tolwaptan jest pierwszą interwencją farmakoterapeutyczną, której stosowanie wiąże się z istotnymi korzyściami w leczeniu ADPKD. Autorzy podkreślają jednak, że kluczowym jest, aby lekarze oraz organy regulacyjne z ostrożnością oceniały stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem TOL.</p>

7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 74.
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Tak, częściowo”, „Nie”, „Nie dotyczy”					
		<i>Xie 2020</i>	<i>Blair 2019</i>	<i>Blair 2015</i>	<i>Bolignano 2015</i>	<i>Santoro 2015</i>	<i>Baur 2014</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej</u>	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Tak, częściowo”, „Nie”, „Nie dotyczy”					
		<i>Xie 2020</i>	<i>Blair 2019</i>	<i>Blair 2015</i>	<i>Bolignano 2015</i>	<i>Santoro 2015</i>	<i>Baur 2014</i>
	<u>metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>						
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	n/d	TAK	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	n/d	TAK	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	n/d	n/d	TAK	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE	Tak, częściowo	NIE

Domena*	Publikacja					
	Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Tak, częściowo”, „Nie”, „Nie dotyczy”					
	<i>Xie 2020</i>	<i>Blair 2019</i>	<i>Blair 2015</i>	<i>Bolignano 2015</i>	<i>Santoro 2015</i>	<i>Baur 2014</i>
Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem;

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie TEMPO 3:4

Badanie TEMPO 3:4 [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup (stosujących dwa razy dziennie jeden z trzech schematów dawkowania TOL+BSC lub PLC+BSC). Chorych stratyfikowano według stanu nadciśnienia (obecne/nieobecne), klirensu kreatyniny (<80/≥80 ml/min), całkowitej objętości nerek (<1 000/≥1 000 ml) i obszaru geograficznego. Randomizację przeprowadzono centralnie, za pomocą interaktywnego systemu rozpoznawania głosu;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: przydział chorych do grup został przeprowadzony za pomocą interaktywnego systemu rozpoznawania głosu. Personel bioanalityczny również był zaślepiony pod kątem leczenia przydzielonego chorym. Placebo i tolwaptan podawano w postaci tabletek;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 1 445 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 288 chorych (19,9%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>w grupie stosującej tolwaptan</u> utracono łącznie 221 (23,0%) z 961 chorych, w tym: 148 (15,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 50 (5,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 15 (1,6%) utracono z okresu obserwacji, 4 (0,4%) spełniło kryteria wycofania, 3 (0,3%) utracono z powodu wycofania przez badacza oraz 1 (0,1%) z powodu odstąpienia od protokołu badania; • <u>w grupie stosującej placebo</u> utracono łącznie 67 (13,8%) z 484 chorych, w tym: 24 (5,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 30 (6,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (1,7%) utracono z okresu obserwacji, 4 (0,8%) z powodu wycofania przez badacza oraz 1 (0,2%) z powodu odstąpienia od protokołu badania; <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani. Wyniki analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego obejmowały 1 307 z 1 445 chorych (90,4%). Wyniki analizy dla drugorzędowych punktów końcowych podano dla wszystkich 1 445 chorych (100,0%), a 1 444 (99,9%) uwzględniono we wtórnej analizie bezpieczeństwa;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Otsuka Pharmaceuticals i Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization;</p> <p>Liczba ośrodków: do badania włączono chorych ze 129 ośrodków na całym świecie, natomiast udział w badaniu wzięło 135 ośrodków. Ośrodki znajdowały się w Ameryce Północnej i Południowej, Europie, Australii i Japonii;</p> <p>Okres obserwacji: od stycznia 2007 do stycznia 2009 (36 miesięcy). Oceny przeprowadzono na początku badania, podczas randomizacji, co tydzień podczas zwiększania dawki, co 4 miesiące (w Japonii co miesiąc), a także dwa razy po zakończeniu leczenia, między 1. a 6. tygodniem;</p> <p>Analiza statystyczna: na podstawie analizy oszacowano, że dwustronny przedział alfa wynosił 0,045. Moc testu wynosiła 85% (pozwoliła na wykrywanie zmniejszenia tempa wzrostu TKV o 20%) przy założeniu 20% odsetka chorych utraconych z badania;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p>

Badanie TEMPO 3:4 [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015]

- wiek 18-50 r.ż.;
- rozpoznanie autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek;
- całkowita objętość nerek wynosząca co najmniej 750 ml, mierzona za pomocą rezonansu magnetycznego;
- czynność nerek wynosząca co najmniej 50% (klirens kreatyniny wynoszący co najmniej 60 ml na minutę, oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta–Gaulta);
- w przypadku wystąpienia ADPKD w wywiadzie rodzinnym: 3 torbiele w każdej nerce rozpoznane za pomocą badania ultrasonograficznego (USG), 5 torbieli w jednej nerce rozpoznanych za pomocą tomografii komputerowej (TK)/MRI;
- w przypadku braku wywiadu rodzinnego: 10 torbieli w każdej nerce (rozpoznanie za pomocą dowolnej metody radiologicznej) i wykluczenie innych torbielowatych chorób nerek.

Kryteria wykluczenia:

- występowanie u chorego znacznego ryzyka związanego z bezpieczeństwem w opinii badacza i/lub sponsora;
- stwierdzenie dużego prawdopodobieństwa niestosowania się do procedur badania;
- przeciwwskazania do oceny MRI lub wystąpienie czynników mogących zakłócić ich interpretację;
- przyjmowanie leków lub występowanie chorób współistniejących mogących zakłócać ocenę punktów końcowych;
- stosowanie innej terapii eksperymentalnej (nierynkowej);
- stosowanie innej zatwierdzonej terapii mającej oddziaływać na torbiele w PKD;
- przyjmowanie tolwaptanu (obecnie lub w wywiadzie).

Dane demograficzne (Torres 2012)

Parametr		TOL+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych		961	484
Wiek, średnia (SD) [lata]		39 (7)	39 (7)
Mężczyźni, n (%)		495 (51,5)	251 (51,9)
Rasa, n (%)	Biała	810 (84,3)	408 (84,3)
	Azjatycka	121 (12,6)	62 (12,8)
	Pozostałe	30 (3,1)	14 (2,9)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		173,5 (10,4)	173,6 (7,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		79 (18)	79 (18)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	128,6 (13,5)	128,3 (13,5)
	Rozkurczowe	82,5 (9,9)	82,5 (9,3)
Całkowita objętość nerek, średnia (SD) [ml]		1705 (921)	1668 (873)
Całkowita objętość nerek skorygowana o wzrost, średnia (SD) [ml/m]		979 (515)	958 (483)
Kreatynina w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]		1,05 (0,30)	1,04 (0,32)
Odwrotność stężenia kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/ml] ⁻¹		102,27 (27,21)	104,30 (35,60)
Szacowany klirens kreatyniny ³³ , średnia (SD) [ml/min]		104,08 (32,76)	103,80 (35,60)

³³ szacowany klirens kreatyniny został zmierzony za pomocą wzoru Cockcrofta – Gaulta

Badanie TEMPO 3:4 [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015]			
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ³⁴ , średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		81,35 (21,02)	82,14 (22,73)
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu ³⁵ , średnia (SD)		7,2 (14,3)	8,6 (21,7)
Współczynnik stratyfikacji, n (%)	Nadciśnienie	765 (79,6)	382 (78,9)
	Szacowany klirens kreatyniny <80 ml/min	242 (25,2)	130 (26,9)
	Całkowita objętość nerek <1 000 ml	197 (20,5)	101 (20,9)
Wywiad chorobowy, n (%)	Krwiomocz	338 (35,2)	164 (33,9)
	Ból nerki	496 (51,6)	239 (49,4)
	Kamica nerkowa	187 (19,5)	109 (22,5)
	Zakażenie dróg moczowych	290 (30,2)	164 (33,9)
	Niedokrwistość	105 (10,9)	48 (9,9)
	Białkomocz	233 (24,2)	116 (24,0)
Obecne leczenie, n (%)	Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę	419 (43,6)	199 (41,1)
	Bloker receptora angiotensyny	307 (31,9)	165 (34,1)
	Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę i/lub bloker receptora angiotensyny	683 (71,1)	350 (72,3)
	Beta-bloker	171 (17,8)	94 (19,4)
	Bloker kanału wapniowego	180 (18,7)	104 (21,5)
	Diuretyki	32 (3,3)	14 (2,9)
Dane demograficzne (Torres 2016)			
PChN stadium 1.			
Liczba chorych		330	172
Wiek, średnia (SD) [lata]		34 (7)	35 (8)
Mężczyźni, n (%)		156 (47,3)	82 (47,7) ³⁶
Rasa, n (%)	Biała	300 (90,9)	162 (94,2)
	Azjatycka	23 (7,0)	7 (4,1)
	Pozostałe	7 (2,1)	3 (1,7)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		174 (10)	173 (10)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78 (19)	77 (19)

³⁴ szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej został zmierzony za pomocą równania opracowanego przez CKD-EPI z dopasowaniem do rasy chorego

³⁵ w celu obliczenia stosunku albuminy do kreatyniny w moczu przyjęto następujące jednostki: albuminę mierzono w miligramach na decylitr, natomiast kreatyninę w milimolach na decylitr

³⁶ w badaniu wskazano 47,4%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

Badanie TEMPO 3:4 [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015]			
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	128 (13)	129 (13)
	Rozkurczowe	82 (9)	82 (9)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)		241 (73,0)	122 (70,9)
Stosowanie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę i/lub blokera receptora angiotensyny, n (%)		241 (73,0)	119 (69,2)
Ból nerki w wywiadzie, n (%)		185 (56,1)	88 (51,2)
Białkomocz w wywiadzie, n (%)		63 (19,1)	34 (19,8)
Szacowany klirens kreatyniny <80 ml/min, n (%)		7 (2,1)	3 (1,7)
Całkowita objętość nerek, średnia (SD) [ml]		1375 (681)	1313 (529)
Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]		0,82 (0,14)	0,80 (0,15)
Osmolarność moczu na czczo, średnia (SD) [mOsm/kg]		572 (180)	592 (197)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		105 (10)	107 (13)
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu, mediana (rozstęp ćwiartkowy)		24,0 (13,0; 47,0)	24,0 (14,7; 53,0)
PChN stadium 2.			
Liczba chorych		465	224
Wiek, średnia (SD) [lata]		40 (6)	41 (6)
Mężczyźni, n (%)		231 (49,7)	117 (52,2)
Rasa, n (%)	Biała	381 (81,9)	179 (79,9)
	Azjatycka	70 (15,1)	38 (17,0)
	Pozostałe	14 (3,0)	7 (3,1)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		173 (11)	173 (10)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78 (18)	77 (18)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	129 (14)	128 (14)
	Rozkurczowe	83 (10)	82 (10)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)		391 (84,1)	202 (90,2)
Stosowanie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę i/lub blokera receptora angiotensyny, n (%)		391 (84,1)	197 (87,9)
Ból nerek w wywiadzie, n (%)		223 (48,0)	112 (50,0)
Białkomocz w wywiadzie, n (%)		121 (26,0)	56 (25,0)
Szacowany klirens kreatyniny <80 ml/min, n (%)		116 (24,9)	63 (28,1)
Całkowita objętość nerek, średnia (SD) [ml]		1713 (861)	1713 (823)
Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]		1,06 (0,18)	1,07 (0,18)
Osmolarność moczu na czczo, średnia (SD) [mOsm/kg]		483 (165)	491 (154)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		75 (9)	75 (9)

Badanie TEMPO 3:4 [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015]		
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	28,3 (15,9; 64,7)	29,8 (14,0; 56,1)
PChN stadium 3.		
Liczba chorych	163	85
Wiek, średnia (SD) [lata]	42 (6)	42 (6)
Mężczyźni, n (%)	107 (65,6)	50 (58,8)
Rasa, n (%)	Biała	127 (77,9)
	Azjatycka	28 (17,2)
	Pozostałe	8 (4,9)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	176 (10)	176 (9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	86 (17)	85 (17)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	129 (14)
	Rozkurczowe	83 (11)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	155 (95,1)	79 (92,9)
Stosowanie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę i/lub blokera receptora angiotensyny, n (%)	155 (95,1)	79 (92,9)
Ból nerek w wywiadzie, n (%)	86 (52,8)	36 (42,4)
Białkomocz w wywiadzie, n (%)	49 (30,1)	26 (30,6)
Szacowany klirens kreatyniny <80 ml/min, n (%)	108 (66,3)	60 (70,6)
Całkowita objętość nerek, średnia (SD) [ml]	2353 (1101)	2266 (1174)
Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	1,51 (0,27)	1,48 (0,35)
Osmolarność moczu na czczo, średnia (SD) [mOsm/kg]	413 (119)	444 (199)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	51 (6)	52 (8)
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	37,5 (19,0; 90,6)	42,1 (21,0; 113,7)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: tolwaptan.</p> <p>Faza zwiększania dawki trwała do 3 tygodni, długoterminowa faza leczenia podtrzymującego trwała do 36 miesięcy. Chorzy rozpoczęli leczenie, przyjmując poranne i popołudniowe dawki tolwaptanu wynoszące odpowiednio 45 mg i 15 mg, w drugim tygodniu dawki te wzrosły do 60 mg i 30 mg, natomiast w trzecim dawki te wynosiły odpowiednio 90 mg i 30 mg. Poranną dawkę podawano po przebudzeniu, a popołudniową około 9 godzin później, niezależnie od przyjmowania posiłków.</p> <p>Przez 36 miesięcy chorzy przyjmowali najwyższą dawkę, którą zgłosili jako tolerowaną (ale mogli ją zwiększać lub zmniejszać, w zależności od wskazań klinicznych). Chorych, którzy zgłosili, że nie tolerują najmniejszej dawki, poproszono o kontynuację obserwacji przez telefon. Jeśli chorzy nie tolerowali najniższej skutecznej dawki 45 mg i 15 mg, zostali wycofani z badania. Dopuszczalne były przerwy w stosowaniu leku, w przypadku wystąpienia takiej potrzeby wynikającej z chorób współistniejących badanych chorych. Terapię wznawiano, zaczynając od najwyższej tolerowanej dawki lub w niższych, wzrastających dawkach, w zależności od tolerancji.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo</p>		

Badanie TEMPO 3:4 [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015]

W badaniu przestrzeganie zaleceń przez chorych było samodzielnie raportowane przez chorych i potwierdzane na podstawie średniej liczby przyjmowanych tabletek. Stosowanie się do zaleceń na poziomie przekraczającym 90% odnotowano w czasie 36 miesięcy obserwacji w populacji ogólnej u około 88% chorych w grupie TOL (przy średniej dawce wynoszącej 95 mg/dobę) oraz u około 93% chorych w grupie kontrolnej (przy średniej dawce wynoszącej 110 mg/dobę).

Leczenie wspomagające: unikano stosowania leków moczopędnych i leków hamujących aktywność enzymu CYP3A4 cytochromu P-450 przez wzgląd na ich wpływ na wydalanie moczu i stężenie tolwaptanu we krwi. Zalecano również picie wody. W ramach obecnego leczenia stosowano inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, beta-blokery, blokery kanału wapniowego.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- TKV;
- progresja kliniczna;
- ocena funkcji nerek;
- ocena ciśnienia tętniczego;
- ocena bólu nerek;
- μ MCP1;
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe ocenione dla pośrednich okresów obserwacji. Punkty końcowe analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych;
- dane, które wskazano w badaniu tylko dla 1 grupy (bez wyników dla drugiej grupy);
- z dodatkowych włączonych publikacji, w których przedstawiono wyniki analiz *post-hoc* nie uwzględniano danych przedstawionych dla innych grup chorych niż populacji docelowej (tj. chorych w 2. lub 3. stadium PChN) – nie uwzględniano więc z tych publikacji danych dla chorych w 1. stadium PChN oraz danych przedstawionych łącznie dla ogólnej populacji chorych;
- dane z publikacji *EMA 2015* dotyczące osmolalności (z uwagi na sposób prezentacji tych danych w publikacji tj. w postaci zakresu odsetków);
- wyniki przedstawione w postaci mediana (zakres) jeśli dla danego punktu końcowego podano w badaniu wartość średnią;
- dane z Fig. 1B z publikacji *Torres 2016* (z uwagi na sposób prezentacji tych danych);
- dane z publikacji *EMA 2015* przedstawione łącznie dla kilku badań;
- dane przedstawione w postaci liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat, jeśli w badaniu dla danego punktu końcowego przedstawiono n lub odsetek;
- w raporcie nie uwzględniono danych dla dodatkowych analiz wrażliwości dla wartości początkowych, analiz dla danych utraconych, dodatkowych analiz z publikacji *EMA 2015* np. analiz w których jako wartość początkową przyjęto dane dla 3. tygodnia/zakończenia dostosowywania dawki;
- dane dla podgrup dotyczących ras innych niż „rasa kaukaska” vs „inna niż kaukaska” (wniosek dotyczy chorych rasy kaukaskiej).

7.6.2. Badanie TEMPO 4:4

TEMPO 4:4 [Torres 2018, Torres 2017a]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III – przedłużenie badania TEMPO 3:4</p> <p>W analizie wyników z badania TEMPO 4:4 uwzględniono jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie TOL (tj. <i>early-treated</i>). Nie przedstawiano danych dla grupy chorych, która zmieniła terapię PLC na TOL (PLC→TOL) oraz danych z badania TEMPO 3:4. W niniejszej analizie nie uwzględniono w związku z tym różnic w efekcie leczenia między grupą, która wcześniej otrzymała leczenie tolwaptanem (ang. <i>early</i>) a grupą, która otrzymała je później (ang. <i>delayed</i>).</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych którzy ukończyli badanie TEMPO 3:4 w czasie 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania TEMPO 4:4. Chorzy otrzymujący TOL w badaniu TEMPO 3:4 zostali przypisani do grupy TOL→TOL, natomiast chorzy otrzymujący PLC w badaniu TEMPO 3:4 do grupy PLC→TOL;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 871 chorych włączonych do badania utracono łącznie 108 (12,4%) chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>w grupie, która wcześniej otrzymała leczenie TOL (TOL→TOL):</u> utracono 50 (9,0%) chorych spośród 557 chorych, w tym: 21 (3,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 16 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 7 (1,3%) chorych utracono z okresu obserwacji, 3 (0,5%) chorych z powodu spełnienia kryteriów przerwania uczestnictwa w badaniu, 2 (0,4%) chorych w wyniku decyzji badacza oraz 1 (0,2%) chorego z powodu przerwania badania przez sponsora; • <u>w grupie, która później otrzymała leczenie TOL (PLC→TOL):</u> utracono 58 (18,5%) spośród 314 chorych, w tym 35 (11,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 18 (5,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,0%) chorych utracono z okresu obserwacji oraz 2 (0,6%) chorych z powodu przerwania badania przez sponsora; <p>Skala NICE: 7/8 (odjęto punkt za brak informacji, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych włączonych do badania. W ocenie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych, z wyjątkiem dwóch chorych z grupy PLC→TOL;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (w publikacji wskazano, że badanie jest wieloośrodkowe). Ośrodki znajdowały się w: Argentynie, Australii, Belgii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Polsce, Rumunii, Rosji, Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych Ameryki;</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące. Po uwzględnieniu okresu obserwacji badania TEMPO 3:4 łączny okres obserwacji wynosił 60 miesięcy. Przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem TEMPO 3:4 a jego przedłużeniem wynosiła u chorych od 13 do 829 dni (średnia 81 dni) licząc od 36. mies. badania TEMPO 3:4;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosił $p < 0,05$ dla porównania wczesne leczenie tolwaptanem (grupa TOL→TOL) vs opóźnione leczenie tolwaptanem (grupa PLC→TOL). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano w porządku hierarchicznym, stosując poziom istotności statystycznej wynoszący $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>³⁷ i <i>non-inferiority</i>³⁸.</p>
POPULACJA

³⁷porównanie wczesne leczenie tolwaptanem (grupa TOL→TOL) vs opóźnione leczenie tolwaptanem (grupa PLC→TOL)

³⁸ w badaniu testowano także hipotezę *non-inferiority* dla porównania wczesne leczenie tolwaptanem vs opóźnione leczenie tolwaptanem. Dla parametru TKV i eGFR hipoteza *non-inferiority* nie została potwierdzona, jeśli górny przedział ufności wynosił poniżej 2/3 efektu leczenia w odniesieniu do spowolnienia wzrostu TKV (lub obniżenia eGFR) w badaniu TEMPO 3:4

TEMPO 4:4 [Torres 2018, Torres 2017a]

Kryteria włączenia:

- ukończenie badania TEMPO 3:4 w czasie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania TEMPO 4:4 (kryterium dotyczy chorych, dla których przedstawiono dane w publikacji Torres 2018);
- wartość eGFR (obliczona na podstawie wzoru MDRD³⁹) ≥ 30 ml/min/1,73 m² w czasie 45 dni przed rozpoczęciem badania. Chorym z niższą wartością eGFR zezwolono na udział w badaniu po uzyskaniu zgody od osoby monitorującej stan chorego przed włączeniem do badania.

Kryteria wykluczenia:

- kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy niestosujący się do metod zapobiegania ciąży określonych w formularzu świadomej zgody na udział w badaniu;
- dodatni wynik testu ciążowego z moczu;
- karmienie piersią lub ciąża;
- brak możliwości stosowania leków doustnych;
- istotne klinicznie reakcje alergiczne na tolwaptan lub leki o podobnej strukturze chemicznej, takie jak benzodiazepiny (np. benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapina);
- zaburzenia związane z rozpoznawaniem pragnienia lub ograniczona możliwość przyjmowania płynów;
- poważne zaburzenia w gospodarce wodno-elektrolitowej w ocenie badacza;
- znaczna hipowolemia lub ryzyko wystąpienia hipowolemii w ocenie badacza;
- klinicznie istotna niedokrwistość w ocenie badacza;
- nadużywanie substancji w czasie 3 lat przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie innej terapii eksperymentalnej (nierynkowej) lub jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym lub badaniu urządzenia medycznego. Dozwolony był udział w badaniu klinicznym dotyczącym stosowania TOL u chorych na ADPKD, jeśli chory uczestniczył w okresie obserwacji, w którym nie stosowano TOL (ang. *off-drug follow-up period*).

Dane demograficzne

Parametr	TOL→TOL	PLC→TOL
Liczba chorych	557	314
Wiek, średnia (SD) [lata]	42,2 (6,9)	42,5 (7,2)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	174,8 (10,3)	174,1 (9,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	82,6 (18,4)	81,0 (17,3)
TKV, mediana (IQR) ⁴⁰ [ml]	1 706 (1199)	1 835 (1162)
Zmiana TKV względem wyników początkowych w badaniu TEMPO 3:4*, średnia (SD)** [%]	15,8 (17,0)	23,8 (16,9)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	72,3 (24,5)	70,4 (25,0)
Zmiana eGFR względem wyników początkowych w badaniu TEMPO 3:4*, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	-8,1 (-10,3)	-10,6 (-13,7)
Wartość ciśnienia tętniczego krwi, średnia (SD) [mmHg]	Rozkurczowe	80,8 (8,6)
	Skurczowe	126,6 (12,4)
Stosowanie ACE lub ARB, n (%)	452 (81,1)	247 (78,7)

³⁹ Wzór dla populacji z badania *Modification of Diet in Renal Disease*, znany odtąd od akronimu badania jako MDRD

⁴⁰zakres ćwiartkowy

TEMPO 4:4 [Torres 2018, Torres 2017a]		
Wskaźnik ACR (albumina/kreatynina) w moczu*, średnia (SD) [mg/mmol]	6,07 (12,46)	7,69 (19,27)
Odstęp czasowy pomiędzy udziałem w badaniu TEMPO 3:4 i TEMPO 4:4, średnia (SD) [dni]	81 (b/d)	80 (b/d)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: tolwaptan w dawce podzielonej wynoszącej 45 i 15 mg, 60 i 30 mg lub 90 i 30 mg, podawany doustnie odpowiednio po przebudzeniu i ok. 9 godzin później;</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d;</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny – dokładne dane dotyczące częstości stosowania tych leków zamieszczono w tabeli powyżej. W publikacji nie odnaleziono więcej szczegółowych informacji nt. leczenia wspomagającego, jednakże badanie TEMPO 4:4 stanowi przedłużenie badania TEMPO 3:4, dlatego należy przypuszczać, że było ono podobne jak w badaniu TEMPO 3:4. W badaniu nie zalecano stosowania leków moczopędnych i leków hamujących enzym CYP3A4 cytochromu P-450.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> TKV; eGFR; profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe przedstawione dla grupy PLC→TOL, gdyż ta grupa nie odzwierciedla schematu komparatora przyjętego w niniejszej analizie. W raporcie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy chorych która w badaniu TEMPO 4:4 kontynuowała stosowanie TOL. Miało to na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa TOL; punkty końcowe ocenione dla pośrednich okresów obserwacji. Punkty końcowe analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy podać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych; punkty końcowe dotyczące badania TEMPO 3:4 (punkty końcowe badania TEMPO 3:4 zostały opracowane na podstawie publikacji dotyczących jedynie badania TEMPO 3:4); punkty końcowe przedstawione na rysunku Fig. S2 (wyniki dotyczące przerwy pomiędzy badaniem TEMPO 3:4 a TEMPO 4:4) i Fig. S4 (w raporcie uwzględniono dane z Fig. 5). 		

*dla wskazanych parametrów stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami (na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania)

**w publikacji nie określono miary rozrzutu, jednakże na podstawie analogicznych parametrów przedstawionych w danych demograficznych przypuszcza się, że najprawdopodobniej jest to SD

7.6.3. Badanie *REPRISE*

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, faza IIIb (w raporcie uwzględniono z badania *REPRISE* jedynie dane dla podwójnie zaślepionego okresu leczenia⁴¹)

Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup (stosujących tolvaptan lub placebo). Chorych stratyfikowano według oszacowanego w chwili rozpoczęcia badania wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR (≤ 45 lub > 45 ml/min na $1,73$ m²), wieku chorego (≤ 55 / > 55 r.ż.) oraz całkowitej objętości nerek ($\leq 2\ 000$ ml/ $> 2\ 000$ ml lub dane nieznane). Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, podano informację, iż placebo w fazie podwójnie zaślepionej badania podawano w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki tabletek tolvaptanu. Chorzy byli świadomi, że otrzymają albo placebo, albo oceniany lek, jednak nie będą wiedzieć który. Chorym nie powiedziano, że istnieje osobna faza rozpoczęcia przyjmowania placebo/tolvaptanu (ang. *run-in period*) i faza randomizacji. Nie powiedziano im także, kiedy nastąpi formalna randomizacja;

Opis utraty chorych z badania: tak, w podwójnie zaślepionym badaniu spośród 1 370 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 155 chorych (11,3%), w tym:

- w grupie stosującej tolvaptan utracono łącznie 105 (15,3%) z 683 chorych, w tym: 57 chorych (8,3%) podjęło decyzję o wycofaniu się z badania [34 chorych (5,0%) miało nieakceptowalne działania niepożądane, 1 chora (0,1%) była w ciąży, 4 chorych (0,6%) uznało badanie za zbyt uciążliwe, 1 chory (0,1%) przyjmował w przeszłości badany lek, 17 chorych (2,5%) wycofało się z innych powodów], 47 chorych (6,9%) zostało wykluczonych z badania przez lekarza [16 chorych (2,3%) z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii lub wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, u 6 chorych (0,9%) nastąpiła progresja choroby, u 25 chorych (3,7%) pojawiły się zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń wątroby], 1 chory (0,1%) został utracony z innego powodu;
- w grupie stosującej placebo utracono łącznie 50 (7,3%) z 687 chorych, w tym: 29 chorych (4,2%) podjęło decyzję o wycofaniu się z badania [6 chorych (0,9%) miało nieakceptowalne działania niepożądane, 3 chorych (0,4%) uznało badanie za zbyt uciążliwe, 2 chorych (0,3%) przyjmowało w przeszłości badany lek, 18 chorych (2,6%) wycofało się z innych powodów], 15 chorych (2,2%) zostało wykluczonych z badania przez lekarza [6 chorych (0,9%) z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii lub z powodu wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, u 5 chorych (0,7%) nastąpiła progresja choroby, u 4 chorych (0,6%) pojawiły się zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń wątroby], 6 chorych (0,9%) zostało utraconych z innego powodu;

Wyniki dla populacji ITT: tak, przedstawiono wyniki dla populacji mITT (*modified intention-to-treat*), czyli wszystkich chorych dla których dostępne były dane dotyczące pierwszorzędnego lub drugorzędowych punktów końcowych. Pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono dla 1 331 z 1 370 zrandomizowanych chorych (97,2%). Wyniki dotyczące drugorzędowej analizy skuteczności obejmowały 1 362 z 1 370 chorych (99,4%). Analiza bezpieczeństwa obejmowała 1 366 z 1 370 chorych (99,7%).;

Skala Jadad: 5/5;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Otsuka Pharmaceuticals i Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization;

Liczba ośrodków: 213 ośrodków (Ameryka Północna i Południowa, Europa, Australia);

⁴¹ Faza podwójnie zaślepienia w badaniu nastąpiła po 8-tygodniowym okresie preandomizacji, który obejmował fazę przesiewową, pojedynczo zaślepiony etap przyjmowania placebo (*placebo run-in period*) oraz pojedynczo zaślepiony etap przyjmowania tolvaptanu (*tolvaptan run-in period*), który z kolei składał się z etapu dostosowywania dawki i etapu rozpoczęcia przyjmowania leku (*run-in phase*). W raporcie nie uwzględniano wyników dla okresu pojedynczo zaślepionego

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]

Okres obserwacji: ogółem 15 miesięcy, w tym 8 tygodni prerandomizacji, 12 miesięcy fazy podwójnie zaślepionej i dodatkowy 2-tyg. okres obserwacji po zakończeniu leczenia;

Analiza statystyczna: oszacowano, że przy istotności statystycznej 0,05, mocy testu 90% i przy założeniu 10% odsetka chorych utraconych z badania, potrzebna wielkość próby wynosi 1 300 chorych. W celu przetestowania pierwotnej hipotezy założono jednoroczną różnicę między grupami w spadku wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR wynoszącą 1,07 ml/min/1,73 m², przy odchyleniu standardowym wynoszącym 5,73. Punkty końcowe badania zostały uporządkowane hierarchicznie i sprawdzane kolejno zgodnie z procedurami; jeśli wykazano by istotną statystycznie różnicę między grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego to analiza dodatkowych punktów końcowych byłaby uzasadniona. Przyjęta analiza wrażliwości została wykonana z uwagi na brakujące dane (MNAR, missing not at random);

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-65 r.ż.;
- w przedziale wiekowym 18-55 r.ż. szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ≥ 25 i ≤ 65 ml/min/1,73 m²;
- w przedziale wiekowym 56-65 r.ż. szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ≥ 25 i ≤ 44 ml/min/1,73 m² oraz z udowodnioną progresją ADPKD tj. udowodniony w wywiadzie spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej $> 2,0$ ml/min/1,73 m² na rok w oparciu o dane z wywiadu dotyczące eGFR;
- brak wcześniejszego leczenia tolwaptanem;
- rozpoznanie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Pei-Ravine);
 - przy wywiadzie rodzinnym: stwierdzenie kilku torbieli w jednej nerce (3 w przypadku diagnozy za pomocą badania ultrasonograficznego, 5 w przypadku rozpoznania za pomocą badania TK lub MRI)
 - przy braku wywiadu rodzinnego: stwierdzenie 10 torbieli w jednej nerce (diagnoza za pomocą dowolnej metody radiologicznej) i wykluczenie innych torbielowatych chorób nerek (liczne torbiele proste, kwasica kanalików nerkowych, dysplazja nerek, wielotorbielowatość nerek, wielokomorowa torbiel nerki, torbiel rdzeniowa nerki, nabyta torbielowatość nerek).

Kryteria wykluczenia:

- kobiety w wieku rozrodczym, które nie zgadzają się na stosowanie 2 różnych metod zapobiegania ciąży lub na zachowanie wstrzemięźliwości seksualnej w czasie trwania badania i 30 dni od momentu przyjęcia ostatniej dawki badanego leku;
- kobiety karmiące piersią i/lub z dodatnim wynikiem testu ciążowego przed rozpoczęciem badania;
- konieczność przewlekłego stosowania leków moczopędnych;
- zaburzenia czynności wątroby lub zaburzenia czynności wątroby inne niż typowe dla chorych na ADPKD z torbielami wątroby, które wystąpiły w okresie przed randomizacją;
- występowanie u chorego zaawansowanej cukrzycy;
- stwierdzenie dodatkowej istotnej choroby nerek;
- posiadanie jednej nerki;
- wystąpienie raka nerki;
- przebycie operacji nerek w ciągu 6 miesięcy poprzedzających zakwalifikowanie do badania;
- ostre uszkodzenie nerek w ciągu 6 miesięcy poprzedzających zakwalifikowanie do badania;
- stwierdzenie przeciwwskazań do dokonywania niezbędnych dla badania badań kontrolnych;
- brak spójności między wynikami badań chorego lub jego historią choroby a oceną badania i jego bezpieczeństwem.

Dane demograficzne (Torres 2017)

Parametr	TOL+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych	683	687
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,3 (8,2)	47,2 (8,2)
Mężczyźni, n (%)	347 (50,8)	333 (48,5)

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]			
Wzrost ⁴² , średnia (SD) [cm]		174 (10)	173 (10)
Masa ciała ⁴³ , średnia (SD) [kg]		84,6 (19,9)	81,6 (19,3)
BMI (wskaźnik masy ciała) ⁴⁴ średnia (SD) [kg/m ²]		28,0 (5,8)	27,7 (5,6)
Rasa ⁴⁵ , n (%)	Biała	626 (91,7)	632 (92,0)
	Azjatycka	22 (3,2)	19 (2,8)
	Czarna	25 (3,7)	23 (3,3)
	Pozostałe	10 (1,5)	13 (1,9)
Występowanie w wywiadzie rodzinnym wielotorbielowatości nerek, n (%)		514 (75,7)/N=679	529 (77,0)/N=687
Ciśnienie krwi ⁴⁶ , średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	129,3 (13,8)	129,9 (14,5)
	Rozkurczowe	82,1 (9,6)	82,6 (9,7)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ⁴⁷ , średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		40,7 (10,9)	41,4 (11,2)
Stadia przewlekłej choroby nerek, n (%)	2	32 (4,7)	39 (5,7)/N=684
	3a	209 (30,6)	202 (29,5)/N=684
	3b	303 (44,4)	315 (46,1)/N=684
	4	139 (20,4)	128 (18,7)/N=684
Nadciśnienie tętnicze ⁴⁸ , n (%)		634 (92,8)	640 (93,2)
Stosowanie inhibitora RAAS ⁴⁹ obecnie, n (%)		595 (87,1)	581 (84,6)
Ból nerek stwierdzony w wywiadzie, n (%)		338 (50,1)/N=675	344 (50,7)/N=679
Dawka pod koniec pojedynczo zaślepiętego etapu przyjmowania tolwaptanu (ang. <i>single-blind tolwaptan period</i>), n (%)	60 mg rano i 30 mg po południu	118 (17,3)	124 (18,0)
	90 mg rano i 30 mg po południu	565 (82,7)	563 (82,0)
Dane demograficzne (Torres 2017b)			
Parametr		TOL+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych		684	686

⁴² brak danych dla 4 chorych z grupy stosującej tolwaptan

⁴³ brak danych dla 4 chorych z grupy stosującej tolwaptan i 2 chorych z grupy stosującej placebo

⁴⁴ brak danych dla 6 chorych z grupy stosującej tolwaptan

⁴⁵ rasa podana przez chorych

⁴⁶ brak danych dla 2 chorych stosujących tolwaptan i 2 chorych stosujących placebo

⁴⁷ szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej został zmierzony za pomocą równania opracowanego przez CKD-EPI; brak danych dla 3 chorych z grupy PLC

⁴⁸ nadciśnienie tętnicze zdefiniowano jako ciśnienie krwi wynoszące 140/90 mm Hg lub więcej

⁴⁹ układ renina-angiotensyna-aldosteron

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]			
Wiek, średnia (SD) [lata]		47,2 (8,0)	47,3 (8,3)
Mężczyźni, n (%)		340 (49,7)	340 (49,6)
Rasa, n (%)	Kaukaska	622 (90,9)	637 (92,9)
	Azjatycka	27 (3,9)	21 (3,1)
	Pozostałe	34 (5,0)	27 (3,9)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		173 (10)	174 (10)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		83,5 (18,7)	84,3 (20,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27,9 (5,6)	27,9 (5,9)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, [ml/min/1,73 m ²]	Łącznie PChN stadium 2., 3a, 3bi 4., średnia (SD)	43,1 (11,6) /N=649	42,9 (11,5) /N=659
	PChN stadium 2. (45-65), n (%)	44 (6,8) ⁵⁰ /N=649	47 (7,1) ⁵¹ /N=659
	PChN stadium 3a (30-45), n (%)	200 (30,8) ⁵² /N=649	210 (31,9) ⁵³ /N=659
	PChN stadium 3b (15-30), n (%)	276 (42,5) ⁵⁴ /N=649	293 (44,5) ⁵⁵ N=659
	PChN stadium 4. (<15), n (%)	129 (19,9) ⁵⁶ /N=649	109 (16,5) ⁵⁷ N=659
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	129,5 (14,4)	130,1 (14,0)
	Rozkurczowe	82,3 (9,7)	82,4 (9,8)
Dane demograficzne (EMA 2018)			
Parametr		TOL+BSC	PLC+BSC
Liczba chorych		683	687
Wiek, średnia (SD)/n (%)	Średnia łącznie (SD) [lata]	47,3 (8,2)	47,2 (8,2)
	≤55 r.ż., n (%)	585 (85,7)	588 (85,6)
	>55 r.ż., n (%)	98 (14,3)	99 (14,4)
Mężczyźni, n (%)		347 (50,8)	333 (48,5)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		173,7 (10,4)	172,8 (10,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		84,6 (19,9)	83,2 (19,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		28,0 (5,8)	27,7 (5,6)

⁵⁰ w badaniu wskazano n=22; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵¹ w badaniu wskazano n=23; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵² w badaniu wskazano n=100; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵³ w badaniu wskazano n=104; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵⁴ w badaniu wskazano n=138; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵⁵ w badaniu wskazano n=145; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵⁶ w badaniu wskazano n=64; przyczyna rozbieżności nie jest znana

⁵⁷ w badaniu wskazano n=54; przyczyna rozbieżności nie jest znana

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]			
Rasa, n (%)	Biała	626 (91,7)	632 (92,0)
	Czarna lub afroamerykańska	25 (3,7)	23 (3,3)
	Rdzenni mieszkańcy Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	3 (0,4)	1 (0,1)
	Azjatycka	22 (3,2)	19 (2,8)
	Rdzenni Hawajczycy lub pozostali mieszkańcy wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pozostali	7 (1,0)	12 (1,7)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	44 (6,4)	35 (5,1)
	Inne niż hiszpańskie i latynoskie	632 (92,5)	647 (94,2)
	Nieznane	7 (1,0)	5 (0,7)
Stadia PChN, n (%)	2 ⁵⁸	32 (4,7)	39 (5,7)
	3a ⁵⁹	209 (30,6)	202 (29,4)
	3b ⁶⁰	303 (44,4)	315 (45,9)
	4 ⁶¹	139 (20,4)	128 (18,6)
	Nieznane ⁶²	0 (0,0)	3 (0,4)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ⁶³ , n (%)	≤45 ml/min/1,73m ²	442 (64,7)	438 (63,8)
	>45 ml/min/1,73m ²	241 (35,3)	249 (36,2)
Całkowita objętość nerek, n (%)	≤2 000 ml	76 (11,1)	73 (10,6)
	>2 000 ml	60 (8,8)	60 (8,7)
Nieznane parametry, n (%)		547 (80,1)	554 (80,6)
INTERWENCJA			
Faza wstępna			
Chorzy początkowo otrzymywali tolwaptan w podzielonej dawce wynoszącej 30/15 mg, czyli 30 mg po przebudzeniu i 15 mg 8-9 godzin później. Przez następne dwa tygodnie dawka zostawała stopniowo zwiększana co 3-4 dni do 45/15 mg, 60/30 mg, aż do końcowej dawki 90/30 mg (dawkowanie w zależności od poziomu tolerancji zgłoszonym przez chorych). Chorzy, którzy tolerowali tolwaptan w dawkach 60/30 mg lub 90/30 mg,			

⁵⁸ zdefiniowano jako: 60-89 ml/min/1,73m²

⁵⁹ zdefiniowano jako: 45-59 ml/min/1,73m²

⁶⁰ zdefiniowano jako: 30-44 ml/min/1,73m²

⁶¹ zdefiniowano jako: 15-29 ml/min/1,73m²

⁶² chorych znajdujących się w grupie o nieznanym stadium PChN zrandomizowano na podstawie poziomu wskaźnika filtracji kłębuszkowej

⁶³ szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej został określony za pomocą równania opracowanego przez CKD-EPI

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]

kontynuowali leczenie nim przez 3 tygodnie, w celu potwierdzenia tolerancji. Chorzy, którzy nie tolerowali tolwaptanu w dawkach 60/30 mg lub 90/30 mg, nie kontynuowali udziału w badaniu.

Ten schemat terapeutyczny został zaprojektowany w ten sposób, aby chorzy włączeni i zrandomizowani do badania byli w stanie tolerować takie dawki tolwaptanu, jakie zostały zastosowane w badaniu *TEMPO 3:4*, minimalizując w ten sposób utratę chorych przyjmujących aktywne leczenie. Dopasowywanie dawek tolwaptanu (trwające 2 tygodnie) oraz rozpoczęcie jego przyjmowania (trwające 3 tygodnie) zostało przeprowadzone w celu: osiągnięcia minimalnego odsetka chorych tolerujących tolwaptan, ale przedwcześnie przerywających badanie z powodu zdarzeń związanych z utratą wody, przetestowania tolerancji na tolwaptan, zminimalizowania prawdopodobieństwa wycofania chorych z badania po etapie randomizacji oraz włączenia do badania takiej populacji, która mogłaby skorzystać z długotrwałego leczenia.

Faza podwójnie zaślepiona

Chorzy kontynuowali przyjmowanie tolwaptanu lub pasujących tabletek placebo, w podzielonych dawkach codziennie przez 12 miesięcy. Podczas tego okresu dozwolone było zmniejszenie dawki TOL do 45/15 mg (lub 30/15 mg za zgodą lekarza monitorującego badanie) lub czasowe przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia problemu z tolerancją leku, z możliwością ponownego przyjmowania wyższej dawki.

Interwencja badana: tolwaptan

Chorzy, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej tolwaptan i ukończyli badanie (578 chorych), przyjmowali tolwaptan 2 razy dziennie (rano i po południu) w dawkach wynoszących odpowiednio:

- 90 mg i 30 mg (350 chorych [60,6%]);
- 60 mg i 30 mg (173 chorych [29,9%]);
- 45 mg i 15 mg lub mniej (55 chorych [9,5%]).

Interwencja kontrolna: placebo

Chorzy, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej placebo i ukończyli badanie (637 chorych), przyjmowali placebo 2 razy dziennie (rano i po południu) w dawkach wynoszących odpowiednio:

- 90 mg i 30 mg (447 chorych [70,2%]);
- 60 mg i 30 mg (171 chorych [26,8%]);
- 45 mg i 15 mg lub mniej (19 chorych [3,0%]).

Leczenie wspomagające:

W ramach leczenia wspomagającego chorzy uczestniczący w badaniu stosowali inhibitor RAAS:

- w chwili rozpoczęcia badania w grupie stosującej tolwaptan inhibitor RAAS przyjmowało 595 chorych (87,1%);
- w chwili rozpoczęcia badania w grupie stosującej placebo inhibitor RAAS przyjmowało 581 chorych (84,6%).

Biorąc pod uwagę utratę wody, która występuje w wyniku stosowania tolwaptanu, a także w celu osiągnięcia jak najefektywniejszego poziomu zaślepienia zalecano chorym wypijanie co najmniej 2-3 litrów płynów dziennie, chyba że byłoby to sprzeczne z zaleceniami lekarza prowadzącego. Dodatkowo niedozwolone było zażywanie leków moczopędnych. Zalecano wypijanie 1-2 szklanek wody przed snem niezależnie od odczuwanego pragnienia, a także uzupełnianie płynów każdorazowo po oddaniu moczu w nocy. Chorzy zostali również poinstruowani o konieczności uzupełniania płynów w momencie pojawienia się pierwszych oznak pragnienia lub też zanim takowe wystąpią, a także zostali zobligowani do samodzielnej oceny zmian masy ciała i zgłaszania zmian, które mogłyby wskazywać na odwodnienie (ostrą zmianę definiowano jako >3% zmianę masy ciała w okresie 7 dni). Zalecano również, zwłaszcza wśród chorych z nadciśnieniem lub chorobą nerek w wywiadzie chorobowym oraz predyspozycjami do nich, wprowadzenie ograniczeń w diecie obejmujących redukcję spożycia: chlorku sodu (<5 g/dobę), białka (<1 g/kg/dobę), napojów i produktów zawierających kofeinę (nie więcej niż 2 ekwiwalenty kawy dziennie).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- eGFR (zmiana i zmiana spadku eGFR);
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:

- dane przedstawione dla okresu pojedynczo zaślepionego;
- dane, które wskazano w badaniu tylko dla 1 grupy (bez wyników dla drugiej grupy);

REPRISE [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018]

- wyniki przedstawione dla krótszych okresów obserwacji niż 12 miesięcy (faza podwójnie zaślepiona badania) – punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych (np. nie uwzględniono analizy wrażliwości dla okresu M1-M12 gdyż uwzględniono już dane dla 12 miesięcy okresu obserwacji i dla dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia);
- dane z Figury S5 z suplementu do badania (z uwagi na sposób prezentacji danych).

7.6.4. Rejestr Bern ADPKD

Rejestr Bern ADPKD (Anderegg 2020, Bargagli 2020)

METODYKA

Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, jednośrodkowe,

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;

Skala NOS wersja dla badań kohortowych:

Dobór próby: **

Porównywalność: **

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania: w publikacji *Anderegg 2020* wskazano, że z badania utracono łącznie 14 (11,6%) z 121 chorych, w tym:

z grupy TOL utracono 14 (30,4%) z 46 chorych: 8 (17,4%) chorych z powodu braku wyrażenia zgody na udział w badaniu, 6 (13,0%) chorych z powodu przerwania stosowania TOL, w tym:

- 2 (4,3%) chorych z powodu podwyższonych wyników testów czynnościowych wątroby (LFT);
- 4 (8,7%) chorych z powodu akwarezy.

W publikacji *Bargagli 2020* wskazano, że z badania utracono łącznie 14 (11,2%) ze 125 chorych, w tym 8 (6,4%) z powodu braku zgody na przestrzeganie protokołu badania, 3 (2,4%) z powodu emigracji, 2 (1,6%) z powodu terapii nerkozastępczej i 1 (0,8%) z powodu zgonu;

Klasyfikacja AOTMiT: III B;

Sponsor: Otsuka Pharmaceutical (Szwajcaria) GmbH i Sarstedt AG;

Liczba ośrodków: 1 (Klinika Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie, Berno, Szwajcaria);

Okres obserwacji: 12 miesięcy (data odcięcia danych marzec 2019 roku)⁶⁴;

Analiza statystyczna: w publikacji *Anderegg 2020* dane kategoriale były opisywane przez liczbę chorych i procent, zmienne ciągłe były opisywane jako średnia \pm odchylenie standardowe lub mediana i centyl od 25 do 75. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

Średnie wartości 8 podskal SF-36 oraz wyników PCS i MCS wykorzystano do porównania chorych z ADPKD ze szwajcarskimi normami, pomiędzy różnymi grupami leczenia i punktami czasowymi poprzez obliczenie dokładnych przedziałów ufności. Kwestionariusze z >50% brakami danych w podskalach lub skalach złożonych wyłączono z analizy statystycznej.

Analiza kowariancji (ANCOVA) została wykorzystana do zbadania wpływu leczenia TOL na jakość życia i specyficzne problemy zdrowotne związane z chorobą nerek po 1 roku obserwacji. Dla każdej skali (jakości życia i problemów zdrowotnych związanych z chorobą nerek) przeprowadzono analizę ANCOVA. Modele obejmowały wyniki skal w okresie obserwacji jako zmienne zależne oraz wyniki tej samej skali na początku badania, jako zmienne niezależne, stan leczenia TOL (tak/nie), płeć i wiek w okresie obserwacji (dane ciągłe, w latach) niezależnie od ich znaczenia.

Jeśli była obecna znacząca interakcja, w modelach uwzględniono warunki interakcji drugiego poziomu.

W publikacji *Bargagli 2020* zmienne ciągłe podano jako mediany z 25. i 75. percentylem, a zmienne kategoriale jako liczebności z procentami. Wszystkie dane dotyczące 24-godzinnego wydalania substancji rozpuszczonej w moczu standaryzowano na wydzielenie kreatyniny w moczu. Stworzono modele regresji, aby ocenić związek leczenia tolwaptanem ze składem moczu w wielu punktach czasowych. We wszystkich modelach regresji zajęto

⁶⁴ W publikacji *Bargagli 2020* wskazano, że maksymalny indywidualny okres obserwacji wynosił 3 lata, mediana obserwacji wynosiła 1,9 lat a skumulowany okres obserwacji wynosił 169 lat

Rejestr Bern ADPKD (Anderegg 2020, Bargagli 2020)

się analizą korelacji powtarzanych pomiarów u uczestników badania stosując liniowe modele efektów mieszanych z uczestnikami jako efektami losowymi. Model niedostosowany obejmuje leczenie tolwaptanem jako efekt stały. Model wielowymiarowy obejmuje leczenie tolwaptanem, wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, eGFR, NAE i TKV z dostosowaniem do wzrostu jako efekty stałe. W razie potrzeby zmiennymi wynikowymi były pierwiastek kwadratowy lub logarytm przekształcone tak, aby zapewnić prawie normalne rozkłady. Zmienne wyniku zostały następnie przeskalowane do SD. Zatem we wszystkich modelach współczynnik β wskazuje zmiany w jednostkach SD dla każdego wyniku. Brakujące dane wykluczono z analizy regresji. Liczbę dostępnych uczestników i liczbę dostępnych obserwacji dla każdej interesującej nas zmiennej przedstawiono w tabelach. Testy statystyczne były dwustronne, a $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie ADPKD na podstawie kryteriów *Ravine 2009*;
- pisemna świadoma zgoda.

Kryteria wykluczenia:

- potrzeba terapii nerkozastępczej.

Dane demograficzne (publikacja Anderegg 2020)

Parametr		TOL	Brak TOL
Liczba chorych		30	68
Wiek, mediana (25; 75 percentyl) [lata]		45,8 (40,2; 49,7)	45,95 (35,4; 57,6)
Liczba mężczyzn, n (%)		19 (63,3)	24 (35,3)
BMI, mediana (25; 75 percentyl) [kg/m ²]		24,7 (22,3; 27,1)/N=29	24,6 (21,8; 27,6)
Nadciśnienie, n (%)		25 (83,3)	49 (72,1)
Przyjmowanie leków na nadciśnienie, n (%)	Ogólnie	21 (70,0)	41 (60,3)
	Inhibitory ACE lub sartany	21 (70,0)	33 (48,5)
	Blokery kanału wapniowego	7 (23,3)	14 (20,6)
	Beta-blokery	3 (10,0)	6 (8,8)
	Diuretyki	6 (20,0)	14 (20,6)
Cukrzyca, n (%)		0 (0,0)	2 (2,9)
eGFR, mediana (25; 75 percentyl) [ml/min/1,73 m ² powierzchni ciała]		64,4 (49,9; 90,7)	78,1 (44,5; 97,8)
Podgrupy eGFR, n (%)	≥ 90	8 (26,7)	19 (27,9)
	60-89	9 (30,0)	27 (39,7)
	30-59	9 (30,0)	15 (22,1)
	15-30	4 (13,3)	5 (7,4)
	≤ 15	0 (0,0)	2 (2,9)
TKV, mediana (25; 75 percentyl) [ml]		1 743 (1 225; 2 329)/N=28	871 (529; 1662)/N=56
TKV z dostosowaniem do wzrostu, mediana (25; 75 percentyl) [ml/m]		950 (735; 1 439)/N=28	526 (340; 1123)/N=56

Rejestr Bern ADPKD (Andereg 2020, Bargagli 2020)			
Dostępna klasyfikacja ADPKD wg Mayo, n (%)		28 (93,3)	56 (82,4)
Podgrupy klasyfikacyjne ADPKD wg Mayo, n (%)	Klasa 1A	0 (0,0)/N=28	5 (8,9)/N=56
	Klasa 1B	1 (3,6) /N=28	26 (46,4)/N=56
	Klasa 1C	14 (50,0)/N=28	19 (33,9)/N=56
	Klasa 1D	10 (35,7)/N=28	3 (5,4)/N=56
	Klasa 1E	3 (10,7)/N=28	3 (5,4)/N=56
SF-36, średnia (95% CI) [T-Score]*	Funkcjonowanie fizyczne	51,8 (49,8; 53,9)	46,9 [^] (43,9; 49,9)
	Pełnienie roli fizycznej	53,2 (49,0; 57,4)/N=29	46,4 (42,2; 50,7)/N=66
	Ból ciała	54,5 [^] (52,0; 57,1)	49,6 (47,2; 52,1)
	Zdrowie ogólne	47,2 (43,0; 51,4)/N=29	45,0 [^] (42,0; 47,9)/N=67
	Witalność	51,6 (48,5; 54,7)/N=29	49,3 (46,5; 52,1)/N=67
	Funkcjonowanie społeczne	51,2 (48,1; 54,2)	50,2 (47,8; 52,6)
	Pełnienie roli emocjonalnej	50,5 (46,0; 54,9)/N=29	47,5 (43,3; 51,8)/N=67
	Zdrowie mentalne	49,1 (45,4; 52,8)/N=29	49,1 (46,5; 51,8)/N=67
	PCS	52,8 (50,2; 55,3)/N=28	46,8 (43,7; 50,0)/N=65
	MCS	49,6 (46,1; 53,0)/N=28	49,6 (46,9; 52,3)/N=65
KDQOL-SF, średnia (95% CI)	Objaw/problem	89,5 (86,2; 92,8)/N=29	83,7 (80,5; 86,9)/N=67
	Wpływ choroby nerek	95,1 (92,8; 97,4)	90,6 (88,0; 93,3)
	Obciążenie chorobą nerek	86,9 (81,7; 92,0)/N=29	80,2 (74,7; 85,7)/N=66
	Status zatrudnienia	94,8 (87,0; 102,6)/N=29	86,9 (79,6; 94,3)/N=65
	Funkcje poznawcze	88,2 (83,5; 93,0)	82,8 (78,8; 86,8)
	Jakość interakcji społecznych	82,0 (76,9; 87,1)	82,6 (79,4; 85,9)
	Funkcje seksualne	89,2 (81,0; 97,4)/N=29	84,1 (77,7; 90,6)/N=63
	Sen	68,2 (62,2; 74,2)	70,1 (65,8; 74,4)
	Wsparcie społeczne	76,1 (67,4; 84,9)	69,9 (62,8; 76,9)
	Zadowolenie chorego	68,8 (56,8; 80,7)/N=24	70,9 (65,5; 76,3)/N=55
Zdrowie ogólne	83,1 (79,6; 86,6)/N=29	77,2 (73,2; 81,3)/N=65	
Dane demograficzne (publikacja Bargagli 2020)			

Rejestr Bern ADPKD (Anderegg 2020, Bargagli 2020)			
Liczba chorych	38	87	
Wiek, mediana (25; 75 percentyl) [lata]	46 (39; 50)	46 (36; 57)	
Liczba mężczyzn, n (%)	23 (60,5)	34 (39,1)	
BMI, mediana (25; 75 percentyl) [kg/m ²]	25 (22; 27)	25 (22; 28)	
Skurczowe ciśnienie krwi, mediana (25; 75 percentyl) [mmHg]	137 (130; 147)	136 (125; 149)/N=86	
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mediana (25; 75 percentyl) [mmHg]	89 (85; 94)	87 (80; 96)/N=86	
Stosowanie leków na nadciśnienie, n (%)	28 (73,7)	56 (64,4)	
Inhibitory ACE lub ARB, n (%)	27 (71,1)	43 (49,4)	
Blokery kanału wapniowego, n (%)	11 (28,9)	22 (25,3)	
B-blokery, n (%)	4 (10,5)	10 (11,5)	
Leki moczopędne, n (%)	11 (28,9)	20 (23,0)	
Diuretyki tiazydowe, n (%)	10 (26,3)	17 (19,5)	
Diuretyki pętlowe, n (%)	0 (0,0)	2 (2,3)	
Terapia alkaliczna, n (%)	0 (0,0)	2 (2,3)	
Allopurinol, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Cukrzyca, n (%)	1 (2,6)	4 (4,6)	
eGFR, mediana (25; 75 percentyl) [ml/min/1,73 m ² powierzchni ciała]	65 (50; 91)	77 (46; 97)	
Podgrupy eGFR, n (%)	≥90	10 (26,3)	25 (28,7)
	60-89	13 (34,2)	35 (40,2)
	30-59	10 (26,3)	17 (19,5)
	15-30	5 (13,2)	8 (9,2)
	≤15	0 (0,0)	2 (2,3)
TKV dostosowane do wzrostu, mediana (25; 75 percentyl) [ml/m]	986 (727; 1 492)	489 (320; 1 024)/N=84	
Kamienie nerkowe w wywiadzie, n (%)	6 (15,8)	10 (11,8)/N=85	
Zakażenie dróg moczowych w wywiadzie, n (%)	5 (13,2)	12 (14,1)/N=85	
Pęknięcie torbieli w wywiadzie, n (%)	6 (15,8)	10 (11,8)/N=85	
Ból nerki w wywiadzie, n (%)	13 (34,2)	23 (27,1)/N=85	
Względny współczynnik przesylenia szczawianem wapni, mediana (25; 75 percentyl)	3,1 (1,7; 4,7)/N=37	2,7 (1,7; 5,4)/N=78	
Względny współczynnik przesylenia bruszytem, mediana (25; 75 percentyl)	0,35 (0,12; 0,71)/N=36	0,45 (0,15; 1,05)/N=78	
Względny współczynnik przesylenia kwasem moczowym, mediana (25; 75 percentyl)	0,83 (0,36; 1,52)/N=37	0,81 (0,29; 1,52)/N=78	
Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	0,18 (0,11; 0,28)	0,27 (0,14; 0,42)/N=82	

Rejestr Bern ADPKD (Andereg 2020, Bargagli 2020)		
Stosunek fosforanów do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	1,8 (1,6; 2,2)/N=37	1,9 (1,7; 2,2)/N=81
Stosunek magnezu do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	0,29 (0,25; 0,36)	0,33 (0,25; 0,38)/N=81
Stosunek kwasu moczowego do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	0,2 (0,17; 0,24)	0,22 (0,19; 0,26)/N=80
Stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,04)/N=79
Stosunek cytrynianu do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	0,10 (0,05; 0,2)	0,14 (0,08; 0,22)/N=80
Stosunek siarczanu do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	1,4 (1,2; 1,7)/N=37	1,5 (1,3; 1,7)/N=79
pH moczu, mediana (25; 75 percentyl)	5,8 (5,5; 6,2)	5,9 (5,5; 6,4)/N=79
Stosunek amoniaku do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mmol/ mmol na dobę]	1,88 (1,55; 2,55)/N=36	1,93 (1,45; 2,53)/N=78
Miareczkowy stosunek kwasowości moczu do kreatyniny, mediana (25; 75 percentyl) [mEq/ mmol na dobę]	1,3 (1,1; 1,6)/N=36	1,3 (0,9; 1,7)/N=78
Stosunek NAE do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mEq/ mmol na dobę]	1,5 (1,1; 2,0)/N=33	1,3 (0,9; 1,7)/N=76
Stosunek NGIA do kreatyniny w moczu, mediana (25; 75 percentyl) [mEq/ mmol na dobę]	3,4 (2,6; 5,0)/N=34	4,1 (3,1; 5,5)/N=79
Objętość moczu, mediana (25; 75 percentyl) [l/dobę]	2,4 (2,0; 2,9)	2,3 (1,7; 2,9)/N=83
Kopeptyna w osoczu, mediana (25; 75 percentyl) [pmol/l]	5,5 (3,6; 13,4)/N=33	5,2 (2,9; 10,0)/N=72
Hipocytraturia, n (%)	20 (52,6)	33 (41,3)/N=80
Hiperkalciuria, n (%)	0 (0,0)	7 (8,5)/N=82
Hiperurykozuria, n (%)	0 (0,0)	3 (3,8)/N=80
Hiperoksaluria, n (%)	9 (23,7)	12 (15,2)/N=79
INTERWENCJA		
Interwencja badana: TOL⁶⁵		
Leczenie rozpoczynano od najniższej dawki podzielonej wynoszącej 45/15 mg i zwiększano ją w odstępach miesięcznych do dawki 60/30 mg i ostatecznie do 90/30 mg, zgodnie z tolerancją przez chorego.		
U 32 chorych pozostających na terapii TOL, w przypadku 24 (75,0%) podano maksymalną dawkę 90/30 mg, a u 8 (25,0%) chorych konieczna była redukcja dawki do 60/30 mg (u 6) lub 45/15 mg (u 2 chorych)		

⁶⁵ TOL stał się dostępny dla chorych w Szwajcarii 1 listopada 2016 r. Koszty leczenia są refundowane przez firmy ubezpieczeniowe, jeżeli spełnione są następujące kryteria: (1) wiek 18 lat lub więcej, (2) typowa ADPKD klasy I, (3) przewlekła nerka w stadium od 1 do 3, (4) TKV \geq 750 ml i (5) dowody na szybką progresję. Szybką progresję definiuje się jako klasa 1C do 1E według klasyfikacji Mayo lub szacowany spadek GFR \geq 5 ml/min /1,73 m² lub wzrost objętości nerek >5% na rok lub mutacja PKD1 i przewidywanie wyniku nerkowego w wyniku ADPKD > 6. Decyzję o rozpoczęciu leczenia tolwaptanem pozostawiano odpowiedzialnemu badaczowi, nefrologowi posiadającemu uprawnienia

Rejestr Bern ADPKD (Andergg 2020, Bargagli 2020)

Interwencja kontrolna: brak TOL

Leczenie wspomagające: wskazano szczegółowo w danych demograficznych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- jakość życia;
- parametry moczu.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione w Tabeli 3 i 5 publikacji *Andergg 2020* dotyczące wpływu poszczególnych czynników na jakość życia chorych (analiza ANCOVA) – z uwagi na sposób prezentacji danych;
- dane przedstawione na Fig. 2 i 3. w publikacji *Andergg 2020* – z uwagi na sposób prezentacji danych;
- dane przedstawione w publikacji *Bargagli 2020* w Tabeli 2 jako wynik po 12 miesiącach (uwzględniono jedynie zmianę względem wartości początkowych);
- dane przedstawione na Fig.1 i Tabeli 3. w publikacji *Bargagli 2020* – z uwagi na sposób prezentacji danych.

*średni wynik z 95% CI standaryzowany według norm ogólnej populacji Szwajcarii stratyfikowanej pod kątem wieku ze średnią (SD) wynoszącą 50 (10). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia
^odchylenie od populacji ogólnej z prawdopodobieństwem >95%

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 75.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ali 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Ali F., Guglin M., Vaitkevicius P., Ghali J.K., <i>Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists.</i> , <i>Drugs</i> 2007, 67 (6): 847-858
<i>Anderegg 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>Bern ADPKD</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Anderegg M., Dhayat N., Semmo M. i in., <i>Quality of life and tolerability of Jinarc® (Tolvaptan) in Swiss ADPKD patients.</i> , Conference: 50th Annual Meeting Swiss Society of Nephrology. Switzerland. <i>Swiss Medical Weekly</i> 2018: 149 (Supplement 234): 6S
<i>Barnawi 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Barnawi R.A., Attar R.Z., Alfaer S.S, Safdar O.Y., <i>Is the light at the end of the tunnel nigh? A review of ADPKD focusing on the burden of disease and tolvaptan as a new treatment.</i> <i>Int J Nephrol Renovasc Dis</i> 2018: 53-67
<i>BEK 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący zastosowania TOL w ośrodku w Turcji. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	BEK S.; Eren N.; Uslu H i in., <i>SAT-175 Tolvaptan treatment in polycystic kidney disease, Kidney International Reports.</i> Conference: ISN World Congress of Nephrology. United Arab Emirates. 5 (3 Supplement) (pp S75), 2020
<i>Belibi 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Belibi F.A., Edelstein C.L., <i>Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease.</i> Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010. Date of Publication: March 2010, 19 (3): 315-328
<i>Bergmann 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Bergmann C., Frank V., Kupper F. i in., <i>Diagnosis, pathogenesis, and treatment prospects in cystic kidney disease.</i> <i>Molecular Diagnosis and Therapy</i> 2006, 10 (3): 163-174

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Boertien 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, krótkookresowe. Zgodnie z kryteriami włączenia do raportu w przypadku badań jednoramiennych włączano publikacje, w których przedstawiono dane długookresowe.	Boertien W.E., Meijer E., de Jong P.E. i in., <i>Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease</i> . <i>Kidney Int.</i> 2013, (6):1278-86
<i>Boertien 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, krótkookresowe. Zgodnie z kryteriami włączenia do raportu w przypadku badań jednoramiennych włączano publikacje, w których przedstawiono dane długookresowe.	Boertien W.E., Meijer E., de Jong P.E. i in., <i>Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function</i> . <i>Am J Kidney Dis.</i> 2015, 65 (6): 833-41
<i>Brak autora 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>REPRISE</i> niezawierająca zmian dot. wyników badania.	Erratum: Wyatt C.M., Le Meur Y., <i>REPRISE: tolvaptan in advanced Polycystic kidney disease</i> . <i>Kidney Int.</i> 2018, 93 (4): 292-295
<i>Brak autora 2018a</i>	Niewłaściwa populacja	Korekta do wykluczonego badania <i>Muto 2017</i> .	No authors listed, Erratum: <i>Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial [Corrigendum]</i> . <i>Drug Healthc Patient Saf.</i> 2018, 10: 67-68
<i>Casteleijn 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Casteleijn N.F., Messchendorp A.L., Bae K.T. i in., <i>Vasopressin V2 receptor antagonism induced polyuria in ADPKD patients does not result in an increase in ureter width</i> . <i>Nephrology dialysis transplantation</i> 2015, 30: iii83
<i>Casteleijn 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. z PChN w stadium 2. lub 3. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Casteleijn N.F., Blais J.D., Chapman A.B. i in., <i>Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial</i> . <i>American journal of kidney diseases</i> 2017, 69 (2): 210-219
<i>Casteleijn 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TEMPO 3:4</i> oraz badania 284 (NCT01336972). Wyniki przedstawiono łącznie dla obu badań.	Casteleijn N.F., Messchendorp A.L., Bae K.T. i in., <i>Polyuria due to vasopressin V2 receptor antagonism is not associated with increased ureter diameter in ADPKD patients</i> . <i>Clinical and experimental nephrology</i> 2017, 21 (3): 375-382

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chang 2012	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Chang M.Y., Ong A.C., <i>Mechanism-based therapeutics for autosomal dominant polycystic kidney disease: recent progress and future prospects</i> . Nephron Clin Pract., 2012, 120 (1): c25-34
Chapman 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania TEMPO 3:4. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Chapman A., Devusyt O., Gansevoort R. i in., <i>Potential impact of tolvaptan on blood pressure in the tempo 3:4 patient population</i> . Conference: 55th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2018. Denmark. Nephrology Dialysis Transplantation 2018, 33: pp i63
Chebib 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Chebib F.T., Perrone R.D., Chapman A.B. i in., <i>A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan</i> . J Am Soc Nephrol. 2018, 29 (10): 2458-2470
Clark 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Clark W.F., Devuyt O., Roussel R., <i>The vasopressin system: new insights for patients with kidney diseases: Epidemiological evidence and therapeutic perspectives.</i> , J Intern Med. 2017, 282(4): 310-321
Cornec-Le Gall 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku innym niż polski/angielski.	Cornec-Le Gall E., Le Meur Y., <i>Autosomal dominant polycystic kidney disease: Is the treatment for tomorrow?</i> , Nephrologie et Therapeutique, 2014, 10 (6): 433-440
Cornec-Le Gall 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania TEMPO 3:4. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Cornec-Le Gall E., Devuyt O., Gansevoort R. i in., <i>Can we further enrich ADPKD clinical trials for rapidly progressive patients? application of the PROPKD score in the tempo trial</i> . Conference: 53rd ERA-EDTA congress, (Conference start: 2016-05-21; Conference end: 2016-05-24). Vienna, Austria. Nephrology dialysis transplantation 2016; 31: i174
Cornec-Le Gall 2018	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania TEMPO 3:4. W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji</u>	Cornec-Le Gall E., Blais J.D., Irazabal M.V. i in., <i>Can we further enrich Autosomal Dominant Polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial.</i> , Nephrology, dialysis, transplantation 2018, 33 (4): 645-652

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<u>docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
<i>Devuyst 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Devuyst O., Torres V.E., <i>Osmoregulation, vasopressin, and cAMP signaling in autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013, 22 (4): 459-470
<i>Devuyst 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Devuyst O., Chapman A.B., Gansevoort R.T. i in., <i>Urine osmolality and outcome in ADPKD: results from the TEMPO 3: 4 trial</i> . Nephrology dialysis transplantation 2014, 29 (3): iii6
<i>Devuyst 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Devuyst O., Chapman A.B., Gansevoort R.T. i in., <i>Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: results from the TEMPO 3: 4 Trial</i> , Journal of the american society of nephrology 2017, 28 (5): 1592-1602
<i>Devuyst 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TEMPO 3:4</i> i <i>TEMPO 4:4</i> . W badaniu nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań dla chorych z populacji docelowej tj. z PChN w stadium 2. lub 3. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Devuyst O., Chapman A.B., Shoaf S.E i in., <i>Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4</i> . KI reports 2017, 2 (6): 1132-1140
<i>Dhayat 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>Bern ADPKD</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3. PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Dhayat N., Anderegg M., Semmo M. i in., <i>The Bern ADPKD registry</i> . Conference: 50th Annual Meeting Swiss Society of Nephrology. Switzerland. Swiss Medical Weekly 2018, 149 Supplement 234: 22S

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Edwards 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji analizowano dane z kilku badań klinicznych. Dane przedstawiono łącznie.	Edwards M.E., Chebib F.T., Irazabal M.V. i in., <i>Long-term administration of tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic kidney disease</i> . Clinical journal of the american society of nephrology 2018, 13 (8): 1153-1161
<i>Edwards 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badań <i>TEMPO 3:4</i> i <i>TEMPO 4:4</i> . W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. z PChN w stadium 2. lub 3.	Edwards M.E., Blais J.D., Czerwiec F.S. i in., <i>Standardizing total kidney volume measurements for clinical trials of autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . Clin Kidney J., 2019, 12 (1): 71-77
<i>Furlano 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne w ramach których przeprowadzono przegląd. Opis przeglądu nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Furlano M., Loscos I., Martí T. i in., <i>Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Clinical Assessment of Rapid Progression</i> . Am J Nephrol. 2018, 48 (4): 308-317
<i>Gansevoort 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W badaniu nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań dla chorych z populacji docelowej tj. z PChN w stadium 2. lub 3. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Gansevoort R.T., Meijer E., Chapman A.B. i in., <i>Albuminuria and tolvaptan in autosomal-Dominant Polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3: 4 Trial</i> . Nephrology dialysis transplantation 2016, 31 (11): 1887-1894
<i>Gansevoort 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W badaniu nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań dla chorych z populacji docelowej tj. z PChN w stadium 2. lub 3. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Gansevoort R.T., van Gastel M.D.A., Chapman A.B. i in., <i>Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in Autosomal Dominant Polycystic kidney disease.</i> , Kidney international 2019, 96 (1): 159-169
<i>Guerra-Torres 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne w którym uczestniczyło 10 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano tylko badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Guerra-Torres X., Peña Esparragoza J., Perez Fernandez M. i in., <i>Safety and Tolerability of Tolvaptan in an Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Spanish Cohort: A Real-World Experience</i> , Cureus. 2020 Sep 2;12(9):e10207
<i>Hattanda 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do jednoramiennego, retrospektywnego, obserwacyjnego badania u chorych z PChN w stadium 3b lub 4. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne	Hattanda F., Makita M., Kawashima K. i in., <i>Efficacy and safety of tolvaptan on ADPKD patients in late-stage CKD</i> . Conference: 53rd ERA-EDTA Congress. Vienna Austria. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016, 31 (1): pp i92

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	
Hattanda 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do jednoramiennego, retrospektywnego, obserwacyjnego badania u chorych z PChN w stadium 3b lub 4. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Hattanda F., Makita M., Takeda S. i in., <i>Efficacy of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients in latestage CKD</i> . Conference: 54th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2017. Spain. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2017, 32 (3): iii106
Hattanda 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do jednoramiennego, retrospektywnego, obserwacyjnego badania. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Hattanda F., Nishio S., Takeda S., Atsumi T., <i>Efficacy of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients in late stage CKD</i> . Conference: 55th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2018. Denmark. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2018, (Supplement 1): i355
Higashihara 2011	Niewłaściwa metodyka	W publikacji analizowano łącznie dane z dwóch badań klinicznych: TEMPO 2:4 i badania w populacji chorych z Japonii.	Higashihara E., Torres V.E., Chapman A.B. i in., <i>Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic kidney disease: three years' experience</i> . <i>Clinical journal of the American Society of Nephrology</i> 2011, 6 (10): 2499-2507
Irazabal 2016	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania TEMPO 3:4. W badaniu nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań dla chorych z populacji docelowej tj. z PChN w stadium 2. lub 3. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Irazabal M.V., Blais J.D., Perrone R.D. i in., <i>Prognostic enrichment design in clinical trials for Autosomal Dominant Polycystic kidney disease: the TEMPO 3: 4 clinical trial</i> . <i>KI reports</i> 2016; 1(4): 213-220
Joly 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ACQUIRE. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	Joly D., Doll H., Sanchez-Covisa J. i in., <i>Baseline results from acquire: A study measuring quality of life, and treatment preference and satisfaction of autosomal dominant polycystic kidney disease patients in Europe</i> , <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> . Conference: 56th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Transplant Association, ERA-EDTA 2019. Hungary. 34 (Supplement 1) (pp a59-a60), 2019
<i>Joly 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół i założenia do badania ACQUIRE. W publikacji nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa.	Joly D., Quinn J., Mokiou S. i in., <i>Rationale and study protocol of ACQUIRE, a prospective, observational study measuring quality of life, treatment preference and treatment satisfaction of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients in Europe</i> , BMC Nephrol. 2020 Jul 24;21(1):298
<i>Kai 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Kai H., Tsunoda R., Kawamura T. i in., <i>A prospective study of the efficacy and adverse effects of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)</i> . Conference: 55th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2018. Denmark. Nephrology Dialysis Transplantation 2018, 33 (1): i68
<i>Kawashima 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania jednoramiennego. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Kawashima K., Nishio S., Kondo K. i in., <i>Small total kidney volume is correlated with effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients</i> . Conference: 53rd ERA-EDTA Congress. Vienna Austria. Nephrology Dialysis Transplantation 2016, 31 (1): i96
<i>Kelsey 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Kelsey R., <i>Polycystic kidney disease: Tolvaptan in ADPKD-TEMPO 3:4 trial results</i> . Nat Rev Nephrol. 2013, 9 (1): 1
<i>Kim 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kim H., Hwang Y.-H., <i>Clinical Trials and a View Toward the Future of ADPKD</i> . Adv Exp Med Biol. 2016, 933: 105-121
<i>Kostopoulou 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania kohortowego u chorych z ADPKD prowadzonego w 1 ośrodku. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	Kostopoulou M.; Louka M.; Fokas S.; i in., <i>Identification of factors associated with progression, prognosis and tolvaptan indication in polycystic kidney disease patients</i> Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 57th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2020. Italy. 35 (SUPPL 3) (pp iii332), 2020

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kramers 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Kramers 2019</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Kramers B., Heida J., Boertien W. i in., <i>Determinants of urine volume in ADPKD-patients using the vasopressin V2 Receptor antagonist tolvaptan</i> . Conference: 55th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2018. Denmark. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2018, 33: i64-i65
<i>Kramers 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, krótkookresowe (3 tygodnie). Zgodnie z kryteriami włączenia do raportu w przypadku badań jednoramiennych włączano publikacje, w których przedstawiono dane długookresowe.	Kramers B.J., van Gastel M.D.A., Boertien W.E. i in., <i>Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan</i> . <i>Am J Kidney Dis.</i> 2019, 73(3): 354-362
<i>Kühn 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kühn W.E., Walz G., <i>The Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i> . <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2015; 112 (51-52): 884-90
<i>Mader 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>TEMPO 3:4</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Mader G.; Purser M.; Mladi D.; i in., <i>Benefit of tolvaptan on time to end-stage renal disease (ESRD) for patients with rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): a disease progression model</i> . <i>American Journal of Kidney Diseases</i> . Conference: NKF 2020 Spring Clinical Meetings. United States. 75 (4) (pp 603), 2020
<i>Majuelos 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego w którym udział wzięło 23 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	Majuelos Aicart L.; Lopez Bouzo L.; Damas Fuentes R.M.; i in., <i>Efficacy and safety of tolvaptan in the treatment of polycystic kidney disease</i> . <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . Conference: 25th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists, EAHP)2020. Sweden. 27 (SUPPL 1) (pp A55)
<i>Makita 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Makita M., Nishio S., Kondo K. i in., <i>Effect of tolvaptan on a body water balance in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . Conference: 53rd ERA-EDTA Congress. Vienna Austria. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2016, 31: pp i93

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mallett 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny w którym przedstawiono wyniki analizy <i>post-hoc</i> do badań <i>TEMPO 3:4</i> i <i>REPRISE</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3. PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Mallett A.; Perrone R.; Rangan G.; i in., <i>SAT-447 Per treatment post-hoc analysis of clinical trial outcomes with tolvaptan (tlv) in autosomal dominant polycystic kidney disease (adpkd)</i> , Kidney International Reports. Conference: ISN World Congress of Nephrology. United Arab Emirates. 5 (3 Supplement) (pp S187), 2020
<i>Malmberg 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Malmberg M., Sonderbaek R., Mose F. i in., <i>Effect of tolvaptan on renal plasma flow and glomerular filtration in Polycystic kidney disease</i> . Nephrology dialysis transplantation 2018; 33: i381
<i>Minami 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, retrospektywne, w którym uczestniczyło łącznie 13 chorych z ADPKD. Brak jest w publikacji informacji na temat tego czy w badaniu uczestniczyli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (podano jedynie medianę eGFR). Nie podano także szczegółowych informacji nt. dawkowania TOL u chorych uczestniczących w badaniu.	Minami S., Hamano T., Iwatani H. i in., <i>Tolvaptan promotes urinary excretion of sodium and urea: a retrospective cohort study</i> . Clin Exp Nephrol. 2018, 22 (3): 550-561
<i>Mizuno 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Mizuno H., Hoshino J., Ubara Y. i in., <i>Association between polycystic liver cyst and kidney cyst in autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . Conference: 55th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2018. Denmark. Nephrology Dialysis Transplantation 2018, 33: pp i69
<i>Moriyama 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano wpływ terapii TOL na ADPKD zależnie od mutacji genetycznych. W badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy z Japonii. W badaniu nie podano informacji nt. odsetka chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3.	Moriyama T., Nakayama Y., Soejima M., i in., <i>Effect of tolvaptan on renal involvement in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease according to different gene mutations.</i> , Clin Exp Nephrol. 2020 Nov 3.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Müller 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Müller R.U., Benzing T., <i>Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state-of-the-art</i> . Clin Kidney J. 2018, 11(Supplement 1): i2-i13
<i>Munoz 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do hiszpańskiego rejestru. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	Munoz J.M.; Rubio E.; Perez V. i in., <i>Clinical real experience of patients with autosomal dominant polycystic disease treated with tolvaptan.</i> , Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 56th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2019. Hungary. 34 (Supplement 1) (pp a60), 2019
<i>Murakami 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne obserwacyjne, w którym uczestniczyli wyłącznie chorzy z Japonii. Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska).	Murakami T. Nishimura K., Ono H. <i>Clinical characteristics associated with 1-year tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease with a wide range of kidney functions</i> , J Med Invest. 2020;67(3.4):315-320
<i>Mustafa 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Mustafa R.A., Yu A.S.L., <i>Burden of Proof for Tolvaptan in ADPKD: Did REPRISE Provide the Answer?</i> Clin J Am Soc Nephrol. 2018, 13(7): 1107-1109
<i>Muto 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z badania TEMPO 3:4 wyłącznie dla podgrupy chorych z Japonii. Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska).	Muto S., Kawano H., Higashihara E. i in., <i>The effect of tolvaptan on Autosomal Dominant Polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3: 4 trial</i> . Clinical and experimental nephrology 2015, 19 (5): 867-877
<i>Muto 2015a</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania, w którym uczestniczyli wyłącznie chorzy z Japonii. Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska).	Muto S., Kawano H., Sugiura S.-I. i in., <i>The burden of tolvaptan treatment for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)</i> . Conference: 52nd ERA-EDTA Congress. London United Kingdom. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015, 30(Supplement 3): iii83-iii84
<i>Muto 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z przedłużenia badania TEMPO 3:4 wyłącznie dla podgrupy chorych z Japonii. Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska).	Muto S., Okada T., Yasuda M. i in., <i>Long-term safety profile of tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic kidney disease patients: TEMPO extension Japan trial</i> . Drug, healthcare and patient safety 2017: 9: 93-104

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Nemerovski 2010</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono wyników dla badań, w których TOL stosowano w populacji docelowej.	Nemerovski C., Hutchinson D.J., <i>Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review.</i> Clin Ther. 2010, 32 (6): 1015-1032
<i>Oguro 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono wyłącznie chorych z Japonii. Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska).	Oguro M., Kogure Y., Hoshino J. i in., <i>Tolvaptan in Japanese patients with later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease.</i> J Nephrol. 2018, 31(6): 961-966
<i>Peri 2013</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie poszukiwano badań, w których TOL stosowano w populacji docelowej.	Peri A., <i>Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98 (4): 1321-1332
<i>Potts 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Potts J.W., Mousa S.A., <i>Recent advances in management of autosomal-dominant polycystic kidney disease.</i> Am J Health Syst Pharm. 2017, 74 (23): 1959-1968
<i>Raina 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny w którym przedstawiono wyniki analizy <i>post-hoc</i> do badania TEMPO 3:4. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy	Raina R.; DeCoy M.; Chakraborty R.; Kline T., <i>SUN-370 tolvaptan use in young adults with rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease,</i> Kidney International Reports. Conference: ISN World Congress of Nephrology. United Arab Emirates. 5 (3 Supplement) (pp S351), 2020
<i>Rangasetty 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Rangasetty U.C., Gheorghiade M., Uretsky B.F. i in., <i>Tolvaptan: A selective vasopressin type 2 receptor antagonist in congestive heart failure.</i> Expert Opinion on Investigational Drugs 2006, 15 (5): 533-540
<i>Rastogi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Rastogi A., Ameen K.M., Al-Baghdadi M. i in., <i>Autosomal dominant polycystic kidney disease: Updated perspectives.</i> Therapeutics and Clinical Risk Management 2019, 15: 1041-1052
<i>Russmann 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne	Russmann S., Grimes E., Niedrig D. i in., <i>Safety and efficacy of tolvaptan in the suisse Adpkd cohort.</i> Conference: 18th

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, ISoP 2018. Switzerland. Drug Safety 2018, 41 (11): 1229
<i>Sans-Atxer 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Sans-Atxer L., Joly D., <i>Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: patient selection and special considerations</i> . Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018, 11: 41-51
<i>Sekine 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne w którym oceniano związek między skutecznością TOL a genotypem chorego. W badaniu uczestniczyli chorzy z Japonii. Wyniki przedstawiono w podgrupach w zależności od genotypu, brak danych dotyczących częstości występowania chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3.	Sekine A., Hoshino J., Fujimaru T. i in., <i>Genetics May Predict Effectiveness of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i> , Am J Nephrol. 2020;51(9):745-751
<i>Shoaf 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do analizy <i>post-hoc</i> w której oceniano zastosowanie statyn u chorych uczestniczących w badaniach dla TOL. Wyniki podano łącznie dla kilku badań.	Shoaf S.E., Ouyang J., Sergeyeva O. i in., <i>A post hoc analysis of statin use in tolvaptan autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) pivotal trials</i> . Conference: NKF 2019 Spring Clinical Meetings. United States. American Journal of Kidney Diseases 2019, 73 (5): 734-735
<i>Sommerer 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Sommerer C., Zeier M., <i>Clinical Manifestation and Management of ADPKD in Western Countries</i> . Kidney Dis (Basel). 2016, (3): 120-127
<i>Soroka 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne w ramach których przeprowadzono przegląd. Opis przeglądu nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Soroka S., Alam A., Bevilacqua M. i in., <i>Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease</i> . Source. Canadian Journal of Kidney Health and Disease 2018, 5
<i>Steinman 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Steinman T.I., <i>Polycystic kidney disease: a 2011 update</i> . Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012, 21 (2):189-94
<i>Testa 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Testa F., Magistroni R., <i>ADPKD current management and ongoing trials</i> , J Nephrol. 2020 Apr;33(2):223-237
<i>Torres 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania II fazy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli	Torres V.E., Grantham J.J., Chapman A.B. i in., <i>Phase 2 open-label study to determine safety, tolerability and efficacy</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	<i>of split-dose tolvaptan in ADPKD</i> . Journal of the american society of nephrology JASN 2007; 18: 361A-362
<i>Torres 2007a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Torres V.E., Harris P.C., <i>Polycystic kidney disease: Genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities</i> . Journal of Internal Medicine 2007, 261 (1): 17-31
<i>Torres 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>TEMPO 4:4</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla <u>populacji docelowej</u> do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O. i in., <i>Tolvaptan-treatment of ADPKD confers persistent EGFR improvement: results from the tempo 4: 4 extension trial</i> . Nephrology dialysis transplantation 2014; 29: iii6
<i>Torres 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Torres V.E., <i>Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease</i> . Annual Review of Medicine 2015, 66: 195-210
<i>Torres 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny w którym przedstawiono wyniki analizy <i>post-hoc</i> do badania <i>NCT02251275</i> . W abstrakcie analizowano dane dla chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy	Torres V.; Gansevoort R.; Perrone R.; i in., <i>A post-hoc analysis of efficacy and safety of tolvaptan (TOL) in decreasing rate of renal function decline in patients with very late-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)</i> ., Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 57th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2020. Italy. 35 (SUPPL 3) (pp iii1001), 2020
<i>van Gastel 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	van Gastel M.D.A., Torres V.E., <i>Polycystic Kidney Disease and the Vasopressin Pathway</i> ., Ann Nutr Metab. 2017, 70 (Supplement 1): 43-50
<i>Watkins 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badań <i>TEMPO 3:4</i> i <i>TEMPO 4:4</i> (ocena uszkodzenia wątroby). W badaniu nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania dla chorych z populacji docelowej tj. w stadium 2. lub 3 PChN.	Watkins P.B., Lewis J.H., Kaplowitz N. i in., <i>Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: analysis of Clinical Trials Database</i> . Drug safety 2015, 38 (11): 1103-1113

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Wu 2017	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pełnotekstowa w języku innym niż język polski/angielski.	Wu X.-Y., Bai X.-Y., <i>Advances in diagnosis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . Medical Journal of Chinese People's Liberation Army 2017, 42 (11): 1020-1024
Wulfmeyer 2019	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa TOL w populacji docelowej, a jedynie spełnienie kryteriów do zastosowania terapii TOL.	Wulfmeyer V.C., Auber B., Haller H., Schmitt R., <i>Comparison of Different Selection Strategies for Tolvaptan Eligibility among Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients</i> . Am J Nephrol. 2019, 50 (4): 281-290
Wuthrich 2009	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Wuthrich R.P., Serra A.L., Kistler A.D., <i>Autosomal dominant polycystic kidney disease: New treatment options and how to test their efficacy</i> . Kidney and Blood Pressure Research 2009, 32 (5): 380-387
Xue 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Xue C., Zhou C.C., Wu M., Mei C.L., <i>The Clinical Manifestation and Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China</i> . Kidney Dis (Basel), 2016, 2 (3): 111-119
Yamada 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Yamada K., Muramoto H., Araki H. i in., <i>The usefulness of tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with chronic kidney disease stage G3 to G4</i> . Conference: 53rd ERA-EDTA Congress. Vienna Austria. Nephrology Dialysis Transplantation 2016, 31 (suppl 1): i360
Yamada 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych badań włączonych do analizy.	Yamada K., Muramoto H., Araki H. i in., <i>Effectiveness and safety of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with CKD stage G4: A retrospective multicenter study in Japan</i> . Conference: 55th Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2018. Denmark. Nephrology Dialysis Transplantation 2018, 33 (Suppl1): i65
Yamamoto 2019	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania retrospektywnego prowadzonego u chorych z Japonii. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla populacji	Yamamoto J.; Nishio S.; Kusunoki K i in., <i>Long-term treatment of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: A single centre retrospective cohort study</i> Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 56th

Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania 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 – analiza kliniczna

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Annual Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA 2019. Hungary. 34 (Supplement 1) (pp a363-a364)

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 76.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 77.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za	TAK	Tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 78.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 79.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*
Punkt końcowy		
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*
	b) łączenie zapisów	*
	c) raportowane przez chorego	
	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 80.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 81.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 82.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 85.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3 (w tym 3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11 - 3.17
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6 (w tym 3.6.2)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4 i 7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3 (3.6) i 7.7
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.11 - 3.17
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.19

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	29
Tabela 2. Wstępna charakterystyka badań włączonych do analizy	39
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 i REPRISE	45
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań TEMPO 3:4 oraz REPRISE wg zaleceń Cochrane	64
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	67
Tabela 6. Roczny wskaźnik zwiększenia TKV	73
Tabela 7. Zmiana TKV względem wartości początkowej	77
Tabela 8. Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD	80
Tabela 9. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego ADPKD	82
Tabela 10. Ryzyko pogorszenia czynności nerek	84
Tabela 11. Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie bólu nerek	86
Tabela 12. Ryzyko wystąpienia nasilenia nadciśnienia	88
Tabela 13. Ryzyko wystąpienia nasilenia białkomoczu	90
Tabela 14. Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy	93
Tabela 15. Stężenie kreatyniny w surowicy	95
Tabela 16. Zmiana eGFR	96

Tabela 17. Częstość występowania poszczególnych stadiów PChN.....	98
Tabela 18. Zmiana średniego ciśnienia tętniczego u chorych bez nadciśnienia tętniczego.....	100
Tabela 19. Czas do wystąpienia nasilenia nadciśnienia tętniczego u osób bez nadciśnienia tętniczego.....	102
Tabela 20. Częstość występowania trwałego zmniejszenia leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową u chorych z nadciśnieniem przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania.....	104
Tabela 21. Zmiana pola powierzchni pod krzywą oceny bólu nerek względem wartości początkowej.....	106
Tabela 22. Stężenie μMCP1 wydalanego z moczem.....	108
Tabela 23. Wzrost TKV względem wartości początkowej.....	110
Tabela 24. Zmiana nachylenia krzywej TKV względem wartości początkowej.....	111
Tabela 25. Zmiana eGFR względem wartości początkowej.....	112
Tabela 26. Spadek eGFR względem wartości początkowej.....	112
Tabela 27. Zmiana eGFR względem wartości początkowej.....	115
Tabela 28. Spadek zmiany eGFR.....	119
Tabela 29. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 i KDQOL-SF	123
Tabela 30. Zmiana parametrów moczu względem wartości początkowych.....	126
Tabela 31. Częstość występowania zgonu.....	129
Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	131

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	135
Tabela 34. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	137
Tabela 35. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	140
Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	142
Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego	142
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	144
Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	147
Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	149
Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń oka	151
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika	153
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń serca	155
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	157
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	159
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	161
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	164
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej	166
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej	168
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	170

Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	173
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych...	175
Tabela 53. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	178
Tabela 54. Średnia wartość parametrów laboratoryjnych	180
Tabela 55. Zmiana stężenia glukozy w surowicy względem wartości początkowej	182
Tabela 56. Częstość występowania potencjalnie istotnej klinicznie zmiany parametrów laboratoryjnych	184
Tabela 57. Częstość występowania zgonu	187
Tabela 58. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	187
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	188
Tabela 60. Częstość występowania zgonu	191
Tabela 61. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	193
Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	197
Tabela 63. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych	202
Tabela 64. Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jinarc®	211
Tabela 65. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych tolwaptanem.....	220
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia, które odnotowano u co najmniej 3% chorych z ADPKD stosujących lek Jynarque® oraz u co najmniej 1,5% chorych więcej niż w grupie placebo.....	227

Tabela 67. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Jinarc®	229
Tabela 68. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tolwaptanem	231
Tabela 69 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tolwaptanu w populacji docelowej	262
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	265
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	266
Tabela 72. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	267
Tabela 73. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania tolwaptanu u chorych na ADPKD	268
Tabela 74. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2	274
Tabela 75. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	299
Tabela 76. Kryteria Cook.....	314
Tabela 77. Skala AMSTAR 2.....	314
Tabela 78. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	316
Tabela 79. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	316
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	317
Tabela 81. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	318

Tabela 82. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	319
Tabela 83. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	321
Tabela 84. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	321
Tabela 85. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	322

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji34

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
APD 2020	Analiza problemu decyzyjnego, Jinarc® (tolvaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania 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, MAHTA, Warszawa 2020 r.
Badve 2016	Badve S. V., Palmer S. C., Hawley C. M. i in., Glomerular filtration rate decline as a surrogate end point in kidney disease progression trials, <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2016, 31: 1425-1436
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation – Tolvaptan, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0435_complete_Jinarc-Feb_26_16_e.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
Chapman 2010	Chapman A. B, Stepniakowski K., Rahbari-Oskoui F., Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Adv Chronic Kidney Dis.</i> 2010;17 (2):153-163
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
Dębska-Ślizień 2018	Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Nowicki M. i in., Gdańsk: Fundacja Rozwoju Nefrologii i Transplantologii, 2018, 1-25
Dobrek 2016	Dobrek Ł., Thor P. J., Wybrane białka jako biomarkery uszkodzenia nerek wykorzystywane w diagnostyce nefrologicznej, <i>Postępy Biochemii</i> 2016, 62 (4): 482-494
EMA 2015a	European Medicines Agency, Total Kidney Volume (TKV) as a prognostic biomarker for use in clinical trials evaluating patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-total-kidney-volume-tkv-prognostic-biomarker-use-clinical-trials-evaluating_en.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
EMA 2016	European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency, 15 September 2016, 1-12
EPAR 2018	European Medicines Agency, Jinarc (tolvaptan), Przegląd wiedzy na temat leku Jinarc i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, 2018, 1-3
FDA 2018	FDA, Highlights of Prescribing Information Samsca, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022275s016lbl.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
FDA 2017	FDA, Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death, https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-limits-duration-and-usage-samsca-tolvaptan-due-possible-liver (data dostępu: 26.11.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Fliszkiewicz 2017	Fliszkiewicz M., Kulesza A., Niemczyk M., Leczenie autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek — aktualny stan wiedzy, Forum Nefrologiczne 2017, tom 10, nr 1, 10–15
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu 27.11.2020 r.)
Hartung 2016	Hartung E.A., Biomarkers and surrogate endpoints in kidney disease, <i>Pediatr Nephrol.</i> 2016; 31(3): 381-391
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1</i> , The Cochrane Collaboration 2019, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 27.11.2020 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis, <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976-981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
KDIGO 2015	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Executive Summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, <i>Kidney Int.</i> 2015 July; 88 (1): 17-27
KHA-CARI 2016	KHA-CARI, KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>Nephrology</i> 2016, 21: 705-716
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence, Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease Technology appraisal guidance, 28 October 2015, https://www.nice.org.uk/guidance/ta358/resources/tolvaptan-for-treating-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-pdf-82602675026629 (data dostępu: 27.11.2020 r.)
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 27.11.2020 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Segarra-Medrano 2019	Segarra-Medrano A., Martin M., Agraz I. i in., Association between urinary biomarkers and disease progression in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>Clinical Kidney Journal</i> 2019, 1-6
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017; 358: j4008
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Tolvaptan 15mg, 30mg, 45mg, 60mg and 90mg tablets (Jinarc®), SMC No. (1114/15),

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2416/tolvaptan_jinarc_final_december_2015_for_website.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
SWGIKD 2014	Spanish Working Group on Inherited Kidney Disease, Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2014, 29: iv95–iv105
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Baur 2014	Baur B.P, Meaney C.J., Review of Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Pharmacotherapy</i> 2014, 34 (6): 605–616
Blair 2015	Blair H.A, Keating G.M., Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Drugs</i> 2015, 75 (15): 1797-1806
Blair 2019	Blair H.A., Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Drugs</i> 2019, 79(3): 303-313
Bolignano 2015	Bolignano D., Palmer S.C., Ruospo M. i in., Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, 7, 1465-1858
Santoro 2015	Santoro D., Pellicano V., Visconti L. i in., An overview of experimental and early investigational therapies for the treatment of polycystic kidney disease, <i>Expert Opin. Investig. Drugs</i> 2015, 24(9): 1199-218
Xie 2020	Xie X., Cai Q., Guo X. i in., Effectiveness of Tolvaptan in the Treatment for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Meta-analysis, <i>Comb Chem High Throughput Screen.</i> 2020; 23 (1): 6-16
Badania pierwotne włączone do analizy	
Anderegg 2020	Anderegg M., Dhayat N., Sommer G. i in., Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan, <i>Kidney Med.</i> 2020 Feb 26;2 (2):162-171
Bargagli 2020	Bargagli M., Dhayat N., Anderegg M., Urinary Lithogenic Risk Profile in ADPKD Patients Treated with Tolvaptan., <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2020 Jul 1;15(7):1007-1014
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, 26 February 2015, 1-124
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, EMA/508732/2018, 28 June 2018, 1-34
Grantham 2017	Grantham J., Chapman A., Blais J., Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2017), 32: 969–975
Torres 2012	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic kidney disease, <i>New England journal of medicine</i> 2012, 367, 25, 2407-2418

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Torres 2016	Torres V., Higashihara E., Devuyst O., 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, 11: 803-811
Torres 2017	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, New England Journal of Medicine, 2017, 377, 20, 1930-1942
Torres 2017a	Torres V. Chapman A., Devuyst O., TEMPO 4:4 Trial Investigators., "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
Torres 2017b	Torres V., Devuyst O., Chapman A., REPRISÉ Trial Investigators., Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease., Am J Nephrol. 2017; 45 (3): 257-266
Torres 2018	Torres V., Chapman A., Devuyst O., 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, Nephrology, dialysis, transplantation 2018, 33, NO: 3, 477-489
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do zagrożeń	
ADRReports 2020	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/search.html# (data dostępu: 27.11.2020 r.)
ChPL Jinarc®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jinarc®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jinarc-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, 26 February 2015, 1-124
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, EMA/508732/2018, 28 June 2018, 1-34
EMA RMP 2019	European Medicines Agency, Summary of the Risk Management Plan for Tolvaptan, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jinarc-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
FDA 2020	FDA, Highlights of Prescribing Information Jynarque, https://www.otsuka-us.com/media/static/JYNARQUE-PI.pdf (data dostępu: 27.11.2020 r.)
█	█
WHO UMC 2020	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 27.11.2020 r.)