

Brug af Tolvaptan (Jinarc®) i Danmark med det formål at bremse progression af cysteudvikling og nyreinsufficiens ved ADPKD

Dansk Nefrologisk Selskab

Juni 2016



I 2015 godkendte European Medicines Agency (EMA) brugen af Tolvaptan (Jinarc) til "at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1 - 3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom". Det blev ikke nærmere defineret, hvordan "evidens på hurtigt progredierende sygdom" skal omsættes til daglig, klinisk praksis. Brugen af præparatet skal ledsages af en risikostyringsplan med baggrund i en øget forekomst af reversible stigninger i levertallene i forbindelse med de tilgrundliggende studier.

Tolvaptan (under navnet Samsca) blev i 2014 godkendt til behandling af ADPKD i Japan I løbet af 2015 er Tolvaptan tillige godkendt til behandling af ADPKD i Canada, Korea og Schweiz. På den baggrund nedsatte DNS' bestyrelse en gruppe bestående af formanden for Dansk Nefrologisk Selskab og en nefrolog fra hver af de 5 danske regioner med følgende kommissorium:

1. Hvilke patienter med ADPKD kan være mulige kandidater til behandling med Tolvaptan, herunder især hvorledes fastsættes "evidens på hurtigt progredierende sygdom":
 - a) Hvilke oplysninger undersøgelser (f.eks. anamnese, biokemi, billeddiagnostik, genotyping, familiehistorie etc.) skal foreligge inden evt. tilbud om behandling?
 - b) Hvilke kriterier, baseret på ovennævnte, skal være opfyldt inden evt. tilbud om behandling?
2. Hvor og af hvem skal en eventuel behandling varetages? (alle nefrologer, udvalgte afdelinger/læger?)
3. Hvorledes sikres tilstrækkelig og relevant opfølgning (krav til implementering af risikostyringsplan, evt. nationalt register etc.?)
4. Vil indførelse af dette behandlingstilbud medføre anbefaling om screening i form af:
 - a) opsøgning af patienter med ikke-diagnosticeret ADPKD eller patienter med ADPKD uden forløb i nefrologisk regi?
 - b) rutinemæssig, regelmæssig billeddiagnostik (anden diagnostik)?
5. I hvilket omfang bør udgifter til en eventuel behandling dækkes?

Gruppen holdt sit første møde den 3. september 2015 på Rigshospitalet.

Holdningen blandt gruppens deltagere var skeptisk i forhold til brugen af Jinarc®, idet indikationen var vanskelig håndterbar i klinisk praksis, effektmålet, der lå til grund for indikationen, baserede sig på nyrestørrelse (surrogatparameter), bivirkningsprofilen potentielt alvorlig og prisen høj.

Der er arbejdet med den samme problematik i andre lande. I England har National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i november 2015 anbefalet Tolvaptan som en behandlingsmulighed blandt ADPKD patienter med CKD 2-3. I modsætning til EMA omfatter anbefalingen ikke CKD1 primært med baggrund i en cost-effectiveness analyse. I Skotland har the Scottish Medicines Consortium (SMC) anbefalet brugen af Tolvaptan til patienter med CKD 1-3. Både de engelske og de skotske anbefalinger forudsætter desuden, at der er evidens for hurtigt progredierende sygdom. En arbejdsgruppe under den engelske Renal Association har i februar 2016 søgt at specificere begrebet "hurtigt progredierende sygdom" primært med udgangspunkt i det forinden publicerede position statement fra ERA-EDTA (se nedenfor). Det må forventes at flere lande vil følge efter med lignende beslutning. Food and drug administration (FDA) i USA har udbedt sig supplerende data vedrørende effekt og sikkerhed

Ad punkt 1

En gruppe bestående af medlemmer fra European Renal Association (ERA-EDTA), Working group of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice har aktuelt publiceret et "position statement" (NDT 31:337-48, 2016). Dette statement er udarbejdet på baggrund af en kritisk gennemlæsning og grundig diskussion af det eksisterende materiale og udmønter sig i en række rekommandationer, en algoritme mhp. at præcisere indikationerne for opstart af behandling og en doseringsvejledning – svarende til kommissoriets punkt 1

DNS-arbejdsgruppen vil gerne fremhæve: De centrale forfattere er særdeles kyndige på emnet. En række af disse har en "conflict of interest" som medforfatter på de arbejder, der bringer dokumentation for behandlingseffekt og bivirkninger. En række af disse er også konsulenter eller foredragsholdere for Otsuka, der markedsfører Jinarc®

DNS-arbejdsgruppen er af den opfattelse at det er vigtigt at sikre ensartethed i indikationen for patienter i Europa, og at denne algoritme derfor bør tiltrædes af DNS og af de danske sundhedsmyndigheder, hvis stoffet tages i brug.

Rekommandationerne fra Working group of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice " (NDT 31:337-48, 2016) resumeres nedenfor på dansk med kommentarer.

Gennemgang af rekommandationer:

Det væsentligste, kliniske studie, som ligger til grund for EMA's beslutning, er TEMPO 3:4 studiet (N Engl J Med 2012; 367:2407-2418). I dette studie reducerede Tolvaptan vækstøgningen i total kidney volume (TKV) bestemt ved MR-scanning fra 5.5% til 2.8 % pr år og faldet i eGFR fra 3.70 til 2.72 ml/år. Under antagelse af, at denne effekt kan ekstrapoleres over tid, svarer dette til, at tiden til ESRD i gennemsnit forlænges med 1 år ved behandling med Jinarc® i fire år. Effekten på nyrevækst vurderes at være af samme størrelse, uanset om patienten befinder sig i CKD-stadie 1-3 (GFR>30 ml/min, CJASN 11, 2016. doi: 10.2215/CJN.06300615). Kun en mindre del af patienterne i TEMPO 3:4 var i CKD stadie 3b og effekten ved yderligere reduceret nyrefunktion er ukendt og undersøges aktuelt i REPRISE studiet.

DNS-arbejdsgruppen vil gerne fremhæve: anvendelsen af estimeret GFR (eGFR) frem for direkte mål af GFR er et af kritikpunkterne fra blandt andet FDA, fordi eGFR i denne forbindelse er en direkte afspejling af P-kreatinin. P-kreatinin kan i mange tilfælde variere uafhængigt af nyrefunktion som f.eks. under behandling med Jinarc® hvor en af bivirkningerne er polyuri og stort væskeindtag.

Med baggrund i inklusionskriterierne til TEMPO 3:4 studiet og den eksisterende viden om progression af fald i nyrefunktion hos ADPKD patienter foreslås følgende til bestemmelse af "*CKD stadium og alder for initiering af behandling*"

Rekommandation 1.1:

Det foreslås, at behandling med Tolvaptan kan initieres blandt voksne ADPKD patienter <50 år med CKD stadium 1 til 3a (EGFR> 45 ml /min/1.73m²), som har eller kan forventes at have hurtigt progredierende sygdom. CKD stadium skal vurderes i sammenhæng med alder

Rekommandation 1.2:

Det anbefales ikke at opstarte Tolvaptan hos patienter 30-40 år med CKD stadium 1 (GFR> 90 /min/1.73m²)

Rekommandation 1.3:

Det anbefales ikke at opstarte Tolvaptan hos patienter 40-50 år med CKD stadium 1 eller 2 (GFR> 60 ml / min / 1.73m²).

Til bestemmelse af "*Evidens for hurtigt progredierende sygdom*" foreslås en algoritme, hvor relevante kliniske oplysninger gennemgås i prioriteret rækkefølge, idet de informationer, der skønnes at være mest sikre, bringes i anvendelse først. Hvis disse ikke foreligger eller er upålidelige, anvendes andre, mindre definitive kriterier til vurdering af progressionshastighed. På den baggrund skelnes mellem

- 1) dokumenteret hastigt progredierende sygdom vurderet ved ændringer i eGFR og/eller TKV.
- 2) sandsynlig hastigt progredierende sygdom vurderet ved veldokumenterede estimater på basis af kendskab til nyremorfologi og højdekorrigeret TKV (htTKV) og/eller mutationsstype og klinisk parametre.
- 3) mulig hastigt progredierende sygdom.
- 4) sandsynlig langsomt progredierende sygdom.

Kun i de to første tilfælde anbefales Tolvaptan overvejet som behandling af ADPKD.

Dokumenteret, hastigt progredierende sygdom:

Hvis der foreligger pålidelige målinger af eGFR over en periode, anvendes følgende kriterier for hastigt progredierende sygdom:

Rekommandation 2:

Et verificeret, årligt fald i eGFR ≥ 5 ml/min/1,73 m² over et år og/eller ≥ 2.5 ml/min/1,73 m² pr. år over en periode på 5 år, definerer hurtig progression.

For at anvende dette kriterium til at fastslå hastigt progredierende sygdom, er det et krav, at patienten i øvrigt er i stabil fase uden konkurrerende forklaringer på fald i P-kreatinin/eGFR (f.eks. stort vægttab med tab af muskelmasse)

DNS-arbejdsgruppen vil gerne fremføre: Som det også påpeges i originalartiklen, kan en enkelt måling af P-kreatinin med et års mellemrum dække over tilfældige udsving og vil derfor ikke altid være retvisende for ændring i nyrefunktionen

Hvis der ikke foreligger eGFR målinger over en periode, som muliggør denne vurdering, eller hvis disse ikke er pålidelige, f.eks. hos yngre patienter i CKD1, hvor sygdommen kan progrediere uden tab af eGFR, kan man i stedet vurdere progressionshastigheden ved ændringer i TKV, såfremt der foreligger konsekutive bestemmelser af denne ved MR-skanning.

Rekommandation 3:

En stigning i TKV på $>5\%$ om året ved gentagne målinger (helst ≥ 3 med mindst 6 måneders mellemrum og udmålt ved MR-skanning), definerer hurtig progression. Det anbefales ikke at gennemføre konsekutive bestemmelser af TKV alene med det formål at afgøre behandlingsindikationen for Tolvaptan

Sandsynlig hastigt progredierende sygdom.

Såfremt der ikke foreligger pålidelige målinger af eGFR eller TKV over et tilstrækkeligt tidsrum, anbefales i stedet brug af prædiktionsmodeller for progressionshastighed til vurdering af, om det er sandsynligt, at patienten vil have hastigt progredierende sygdom.

De anbefalede modeller er baseret på retrospektive analyser og validering i eksisterende kohorter af patienter med ADPKD fra hhv. USA "Mayo-modellen" (Irazabel et al., J Am Soc Nephrol 26:160-72, 2016) og Frankrig "PRO-PKD score", (Cornec-Le Gall et al. J Am Soc Nephrol 2015; doi: 10.1681/ASN.2015010016)

"Mayo-modellen" forudsætter kendskab til nyremorfologi og en enkelt måling af htTKV samt alder og eGFR, mens "PRO-PKD scoren" forudsætter kendskab til mutationstype og et debuttidspunkt for en række kliniske sygdomsmanifestationer

Rekommandation 4.1:

Mayo klassificering af ADPKD, der skelner mellem "typisk" og "atypisk" morfologi og justerer TKV hos patienter med "typisk" morfologi for alder og højde, anbefales til at definere fem klasser af patienter i henhold til prognosen (1a-1E)

Rekommandation 4.2:

Det anbefales, at hurtig sygdomsprogression anses for sandsynligt hos ADPKD patienter med Mayo klasse 1C-1E sygdom (svarende til en forudsagt eGFR fald ≥ 2.5 ml / min / 1.73m^2 per år).

Rekommandation 4.3:

Det anbefales, at hurtig sygdomsprogression anses for usandsynligt hos patienter med atypisk morfologi af ADPKD, som beskrevet i Mayo klassificering.

Rekommandation 4.4:

Det vurderes, at hurtig sygdomsprogression kan anses for sandsynlig hos patienter < 45 år og en nyre længde på $> 16,5$ cm vurderet ved ultralyd.

Rekommandation 5:

Det anbefales, at hurtig sygdomsprogression anses for sandsynligt hos patienter med en trunkeret PKD 1 mutation i sammenhæng med tidlig debut af kliniske symptomer, i overensstemmelse med en PRO-PKD score > 6 .

Såfremt der ikke foreligger pålidelige oplysninger, der muliggør en vurdering af progressionshastighed på basis af de ovenfor nævnte kriterier, skønnes det ikke muligt at fastslå eller sandsynliggøre hastigt progredierende sygdom. I så fald anbefales det at indhente de nødvendige oplysninger. Hvis der foreligger "mulig hastigt progredierende sygdom" baseret på familieanamnese, anbefales dette gjort med 3 til 5 års mellemrum. Dette defineres i dokumentet ved:

Rekommandation 6:

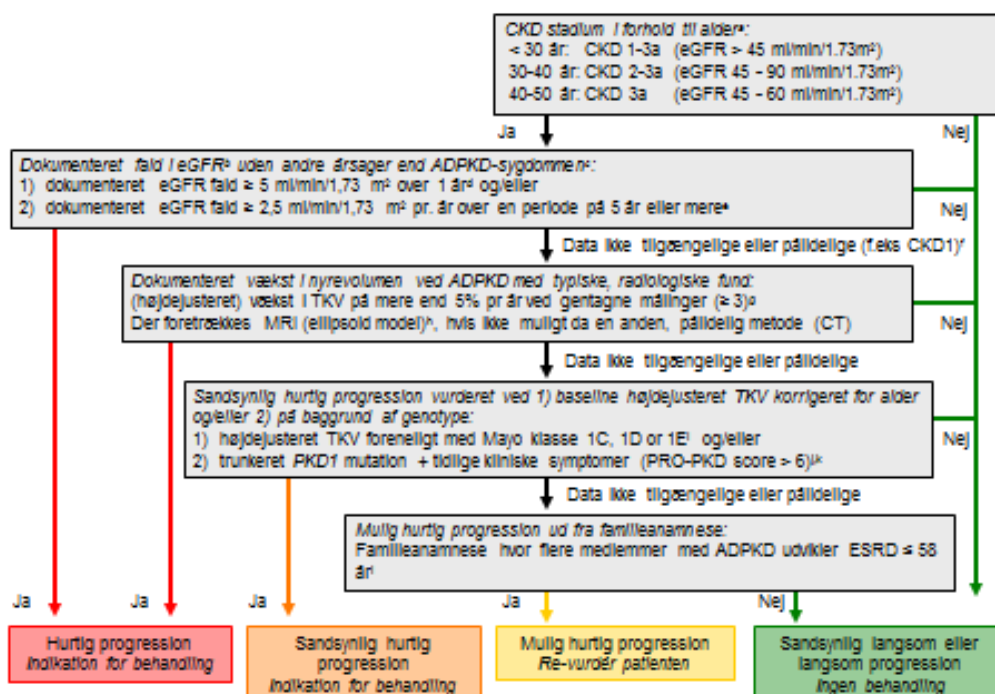
Det foreslås at patienter med ADPKD og en familiehistorie med ESRD før 58 år anses for at have mulig hastigt progredierende sygdom" og revurderes mhp. "hurtig sygdomsprogression" hver 3.-5. år eller indtil dette kan afkræftes.

Ovenstående rekommandationer samles i en "hierarkisk beslutningsalgoritme"

Rekommandation 7:

Det anbefales, at bruge en "hierarkisk beslutningsalgoritme" til vurdering af, om ADPKD-patienter har hurtigt progredierende sygdom eller sandsynlig hurtigt progredierende sygdom, og derfor kan kvalificere sig til behandling.

Vurdering af indikation for behandling med tolvaptan ved ADPKD



Noter til beslutningsalgoritmen (tilpasset DNS's rekommandationer):

a. "CKD stadium 1-3 ved initiering af behandling", som anført i indikationen, skønnes ikke tilstrækkelig specifik ligesom eGFR bør vurderes ift alder. Hurtig sygdomsprogression skønnes ikke sandsynlig blandt ADPKD patienter med en høj eGFR ift alder. Der er i øjeblikket ingen evidens for effekten af Tolvaptan hos patienter under 18 eller over 50 år.

b. eGFR kan variere over tid hos de enkelte patienter, især tæt på normalområdet. For med sikkerhed at kunne definere "hurtig sygdomsprogression", bør hastigheden af et fald i eGFR understøttes af flere målinger. En striksere anvendelse af dette kriterium bør iagttages, hvis historiske data kun er til rådighed for en kortere periode, end når de er tilgængelige i en længere periode.

c. Når "evidens for hurtig sygdomsprogression" er baseret på historiske eGFR data, bør faldet i nyrefunktionen kunne tilskrives ADPKD og ikke være relateret til andre sygdomme, medicin eller faktorer, der kan bidrage (reversibelt eller irreversibelt) til et fald i nyrefunktionen (f.eks. diabetes mellitus, NSAID, calcineurinhæmmere, dehydrering eller kontrastmidler).

d. Kriteriet "fald i eGFR ≥ 5 ml/min/1,73m² på 1 år" tager afsæt i retningslinjer for vurdering og behandling af CKD udarbejdet af KDIGO (KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150)

e. Kriteriet "fald i eGFR ≥ 2.5 ml/min/1,73m² pr år over en 5-års periode sidestilles med klasse 1C patienter i Mayo klassifikation af ADPKD (Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al; *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 160–172).

f. Hos unge ADPKD patienter med CKD stadium kan et stabilt eGFR i almindelighed ikke betragtes som en tilstrækkelig følsom markør for langsom sygdomsprogression, da eGFR ofte forbliver nogenlunde stabilt i en længere periode, mens kan TKV vokse betydeligt som udtryk for sygdomsprogression. Hos sådanne patienter bør ændringer i TKV og/eller progressions modeller anvendes til at vurdere historisk eller forventet sygdomsprogression.

g. Kriteriet om en stigning i TKV $\geq 5\%$ om året er formentlig et konservativt estimat for hastig progression. Det er baseret på grænsen som definerer Mayo klasse 1C patienter (Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al; *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 160–172). Dette kriterium er også anbefalet af de japanske tilsynsmyndigheder (Clinical Guidelines for Polycystic Kidney Disease 2014 Advisory Committee. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Polycystic Kidney Disease 2014. Japan. http://www.jsn.or.jp/en/PKD_eng.pdf). I TEMPO 3:4 studiet var den gennemsnitlige vækst i TKV blandt placebo-behandlede patienter 5,5% om året (Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407–241810).

h. Den ellipsoide model til bestemmelse af TKV er sammenlignelig med klassisk volumetri (Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al. *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc*

Nephrol 2015; 26: 160–172; 3 Spithoven EM, Meijer E, Boertien WE et al. Tubular secretion of creatinine in autosomal dominant polycystic kidney disease: consequences for cross-sectional and longitudinal performance of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 531–540)

i. Mayo klassifikationen af ADPKD er baseret på højde-justeret TKV korrigeret for alder. Den forudsiger, at patienter med klasse 1C, 1D og 1E har hurtigere sygdomsudvikling (Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al. *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 160–172). Blandt patienter under 45 år synes en nyrelængde ≥ 16.5 cm, vurderet ved ultralyd (eller MR), at indikere en høj sandsynlighed for hurtig sygdomsudvikling (Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 146–151).

j. PRO-PKD scoren forudsiger, at patienter med en tronkeret PKD1 mutation og tidlig debut af kliniske tegn (dvs. hypertension, makroskopisk hæmaturi, cysteinfektion eller flankesmerter før 35 år) har en hurtig sygdomsprogression og begynder RRT i en relativ ung alder (Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A et al. The PROPKD score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015).

k. Position statement anfører endvidere, at en nyrelængde bestemt ved ultralyd hos yngre patienter kan anvendes til at forudsige progressionshastighed. Dette anbefales ikke af DNS til vurdering af indikation for behandling med tolvaptan, da der på nuværende tidspunkt ikke skønnes tilstrækkelig dokumentation for denne metodes pålidelighed.

l. Selv om der indenfor ADPKD-familier med samme mutation er en betydelig variation i tidspunktet for ESRD, har klinisk erfaring og observationelle undersøgelser vist, at en detaljeret familiehistorie kan give vigtige oplysninger, der kan bidrage til at forudsige risikoen for ESRD (Barua M, Cil O, Paterson AD et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1833–1838).

Behandling med Tolvaptan kan indebære betydningsfulde sidevirkninger og potentielt alvorlige bivirkninger. Som følge heraf indeholder dokumentet supplerende forslag vedr. *“kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler”*

Rekommandation 8.1:

Det anbefales, at diskutere bivirkninger og effekt på livsstil med patienter, når det overvejes at starte behandling med Tolvaptan.

Rekommandation 8.2:

Det anbefales at tage hensyn til kontraindikationer og bivirkninger såsom levertoksicitet og andre forholdsregler som anført af EMA, når det overvejes at starte behandling med Tolvaptan (<http://otsuka.dk/products/jinarc/pdf/Jinarc-RMP-Vejledning-til-sundhedspersonale.pdf>.)

Rekommandation 8.3

Det anbefales, at ordination og dokumentation af sikkerhedsovervågning af Tolvaptan udføres under tilsyn af læger med ekspertise i behandling af ADPKD

DNS-gruppen vil gerne fremhæve: Som det også påpeges i originalartiklen, er der ikke studier der sammenligner forskellige behandlingsregimer. Det anvendte regime foreslås derfor at være det, som er anvendt i TEMPO 3:4 studiet.

Rekommandation 9.1:

Det foreslås at Tolvaptan behandling startes med en dosis på 45 mg om morgenen og 15 mg om aftenen

Rekommandation 9.2:

Det foreslås at optitrere dosis af Tolvaptan til 60/30 mg og 90/30 mg, når dette tolereres.

Rekommandation 9.3:

Det foreslås at Tolvaptan behandling skal ophøre, når patienterne nærmer sig ESRD.

DNS gruppen vil gerne fremhæve: Det er gruppens opfattelse, at såfremt stoffet tages i brug, da bør ovenstående rekommandationer efterleves.

Gruppen finder at ultralydsscanninger kan anvendes som screeningsmetode til bestemmelse af nyrestørrelse, men er ikke tilstrækkelig til at danne baggrund for igangsætning af behandling med Tolvaptan. I fald denne beslutning kræver bestemmelse af nyrerstørrelse, anbefales brug af MR (eller CT) skanning.

Ad punkt 2

Det er DNS-arbejdsgruppens opfattelse at udvælgelsen af patienter samt start og opfølgning af behandlingen kan foregå på alle nefrologiske enheder, som har adgang til tilstrækkelig kapacitet til MR-scanning og radiologer, som er erfarne i at bestemme TKV ved den ellipsoide metode. Endvidere skal kapaciteten i de nefrologiske ambulatorier være i stand til at håndtere den lovpligtige risikostyringsplan. De behandlende læger bør sikre sig en viden og et erfaringsgrundlag, der gør det muligt at vurdere og vejlede patienter, ikke blot i forhold til indikation, men også i forhold til motivation og bivirkninger, herunder de mulige personlige og sociale konsekvenser af behandling, samt i forhold til den nødvendige optitrering og evt. medicinpausering.

Ad punkt 3

Der er krav om risikostyringsplan fra EMA's side når behandling i værksættes. Denne inkluderer måling af ASAT og ALAT hver 4. uge. Det er DNS-arbejdsgruppens opfattelse, at der tillige bør oprettes et nationalt register, der som minimum bør indeholde:

- Patienter som er i behandling med og patienter der findes egnede til behandling med Tolvaptan
- Indikationsgrundlag, herunder evt. TKV/mutation.
- Dosis og optitreringregime
- Løbende registrering af effektmål, herunder eGFR og albuminuri.
- Sikkerhedsdata
- Medicinpauser
- Bivirkninger
- Årsag til ophør med behandling, hvis dette forekommer

Formålet med dette register, er at sikre størst mulig vidensopsamling omkring virkninger og bivirkninger af dette nye præparat.

Ad punkt 4

Det er DNS-arbejdsgruppens opfattelse at muligheden for behandling med Tolvaptan ikke udløser krav om screening af alle potentielle ADPKD patienter. Det vil således kun være patienter, som er kendt i nefrologisk regi eller, som henvises dertil, der vil blive vurderet mhp behandlingstilbud.

Ad punkt 5

Det er vanskeligt at forudsige hvor mange patienter der vil være kandidater til behandling. På nuværende tidspunkt antages prisen at være ca. 400 kr pr dag pr patient sv.t. 150.000 pr år. Dette vil ikke kunne rummes indenfor de enkelte afdelingernes nuværende medicinbudget.

DNS anbefaler at:

- Muligheden for behandling med Tolvaptan ved ADPKD og forslag til indikation, som beskrevet ovenfor, fremsendes til KRIS med henblik på en vurdering af, om medicinen bør være tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger således, at der etableres ensartede muligheder for behandling på tværs af regioner.
- Udvælgelsen af patienter til behandling med Tolvaptan ved ADPKD sker på baggrund af de kriterier og de forholdsregler, som er beskrevet ovenfor med udgangspunkt i "Position Statement" fra ERA-EDTA og de supplerende kommentarer fra gruppen under DNS.
- at der etableres budgetter baseret på beregninger af omkostningerne ved eventuel screening for behandlingsindikation, herunder antallet og årlige omkostninger ved måling af TKV samt vurdering af kapaciteten for MR-skanning til bestemmelse af TKV.
- at der etableres den nødvendige kapacitet for måling af TKV ved MR-scanning, i fald det besluttes at tilbyde behandlingen i Danmark.
- at der etableres økonomisk grundlag for monitorering af bivirkninger lokalt og i en national database i RKKP-regi (f.eks som led i Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister)

Formand for arbejdsgruppen:

Formand Dansk Nefrologisk Selskab Lisbet Brandt, dr. med, MHM
Ledende overlæge, KNEA, Nordsjællands Hospital

Arbejdsgruppens medlemmer:

Bo Feldt Rasmussen, professor dr med, klinikchef, klinik P, Rigshospitalet
Michael Munch, overlæge, specialeansvarlig Nefrologi, Medicinsk afd, Roskilde
Helle Thiesson, Ph.D, overlæge Nefrologisk afdeling, Odense Universitetshospital
Egidijus Bacevicius, overlæge, Nefrologisk afd, Ålborg Universitetshospital
Jesper Nørgaard Bech, overlæge Ph.D, Regionshospitalet Holstebro