

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
3 november 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P2729045

Datum
18 december 2006

Ons kenmerk
PAK/26102338

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/31: treprostinil (Remodulin®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 november 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot treprostinil (Remodulin®) oplossing voor infusie 1, 2½, 5 en 10 mg per ml. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 06/31.

Treprostinil oplossing voor infusie is bestemd voor de behandeling van primaire pulmonale arteriële hypertensie bij matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse III). Volgens CFH-rapport 06/31 is er geen duidelijk klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen treprostinil en epoprostenol. De parenterale toedieningsvormen van treprostinil en epoprostenol zijn onderling vervangbaar en kunnen worden ondergebracht in één cluster op bijlage 1A met een standaarddosis van 4,3 mg.

Concluderend adviseert het CVZ u om treprostinil op te nemen op bijlage 1A. Het CVZ wijst er op dat aan de aanspraak op epoprostenol nadere voorwaarden zijn verbonden. Het CVZ adviseert u om deze voorwaarden ook van toepassing te verklaren op treprostinil.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Algemeen Directeur

Rapport

CFH-rapport 06/31

treprostinil (Remodulin®)

Op 14 december 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volnummer

26096618

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	treprostinil (Remodulin®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats treprostinil in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 november 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Remodulin®

1. Inleiding

In de brief van 3 november 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Remodulin®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. treprostinil (Remodulin®)

Samenstelling

Treprostinil (als Na-zout), 2,5, 5,0 en 10 mg/ml, infusievloeistof voor subcutaan gebruik, flacon 20 ml.

Geregistreerde indicatie

Primaire pulmonale arteriële hypertensie bij matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse III).

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor treprostinil onder te brengen in één cluster met epoprostenol.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn in Nederland specifieke geneesmiddelen beschikbaar, namelijk een endotheline-1-receptorantagonist (oraal bosentan), een fosfodiesterase type 5 (PDE)-remmer (oraal sildenafil) en een prostacycline-analoog (parenteraal epoprostenol). Omdat treprostinil eveneens een parenteraal toe te dienen prostacycline-analoog is, zal treprostinil in dit rapport met name worden vergeleken met epoprostenol. Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is bijgevoegd. Epoprostenol staat nu op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Treprostinil is geregistreerd voor de behandeling van primaire pulmonale arteriële hypertensie bij matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse III). Epoprostenol heeft een breder indicatiegebied: primaire pulmonale hypertensie bij matig-ernstig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III-IV) en matige tot ernstige secundaire pulmonale hypertensie door sclerodermie-achtige aandoeningen bij NYHA-klasse III- en IV-patiënten. Daarnaast is het geregistreerd voor de profylaxe van trombotische complicaties in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wanneer heparine gecontra-indiceerd is.

Uit de publicatie van Gan et al. kan worden geconcludeerd dat primaire pulmonale hypertensie ruim tweemaal zoveel voorkomt dan secundaire pulmonale hypertensie door sclerodermie-achtige aandoeningen (24 *versus* 10%).¹ In de Europese richtlijn wordt een prevalentie genoemd van meer dan 10% voor ernstige vormen van secundaire pulmonale hypertensie door bindweefselziekten waaronder sclerodermie. Er is geen goede informatiebron om de prevalentie te bepalen van de populaties met verschillende ziekte-ernst (NYHA-klasse). Gezien de verbeterde diagnostiek, de recente ontwikkelingen op het medicamenteuze vlak en de verhoudingen van de ziekte-ernst in de meeste onderzoeken, kan ervan worden uitgegaan dat de populatie met NYHA klasse III groter is dan met NYHA klasse IV. Voor het zeer kleine indicatiegebied 'profylaxe van trombotische complicaties in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wanneer heparine gecontra-indiceerd is' wordt tegenwoordig een citraatdialyse toegepast.²
Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Treprostinil wordt via een continue subcutaan infuus toegediend; epoprostenol via een continue intraveneus infuus.
Conclusie: beide worden parenteraal toegediend; er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide geneesmiddelen zijn in principe bestemd voor toepassing bij volwassenen. Van beide geneesmiddelen zijn beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen.
Conclusie: beide geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Er is geen direct vergelijkend onderzoek verricht tussen subcutaan treprostinil en intraveneus epoprostenol. Door verschillen in onderzoeksopzet is indirecte vergelijking van de effectiviteit moeilijk. Alhoewel in nadere analyses sommige verschillen niet belangrijk lijken, is een goed opgezet direct vergelijkend onderzoek nodig voor een zuivere vergelijking. Tot de beschikbaarheid van die uitkomsten kan op grond van met name de langdurige onderzoeken voorzichtig worden geconcludeerd dat de effectiviteit van treprostinil en epoprostenol in dezelfde orde van grootte ligt. Verder zou nader moeten worden onderzocht of er tussen de twee geneesmiddelen verschillen zijn in de effectiviteit bij pulmonale hypertensie van verschillende etymologie. De verschillen in bijwerkingen betreffen vooral die gerelateerd aan het toedieningssysteem. Hiervan kan worden opgemerkt dat bij treprostinil lokale bijwerkingen zoals pijn en lokale reacties frequenter voorkomen, maar dat bij epoprostenol er een reëel risico is van sepsis. Een voordeel bij toepassing van treprostinil is het kleinere risico van rebound pulmonale hypertensie bij (relatief kortdurende) onderbreking van het infuus, zoals na het optreden van verstoppingen.
Conclusie: De voor- en nadelen dienen per patiënt te worden

afgewogen. Voordelen van epoprostenol zijn de grotere mate van bewijs en ervaring. Voordelen van treprostinil is een kleiner risico van ernstige bijwerkingen zoals sepsis (door de subcutane toediening ten opzichte van de intraveneuze toediening) en het kleinere risico van rebound pulmonale hypertensie bij een relatief korte onderbreking van het infuus (door de langere halfwaardetijd). Er is hierdoor geen duidelijk klinisch relevant verschil in eigenschappen aan te geven.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

De parenterale toedieningsvormen van treprostinil en epoprostenol kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd. en kunnen worden ondergebracht in één cluster op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp.

2.a.5. Standaarddosering

Van treprostinil is door de WHO een DDD vastgesteld van 4,3 mg. Van epoprostenol is nog geen DDD vastgesteld. Uit de publicatie van Vachiéry et al. kan worden geconcludeerd dat in het algemeen eenzelfde dosering nodig is als van treprostinil (equipotente dosering)³ Daarmee kan voor epoprostenol een standaarddosering worden vastgesteld van 4,3 mg.

2.a.6. Conclusie plaats treprostinil in het GVS

De parenterale toedieningsvormen van treprostinil en epoprostenol kunnen worden ondergebracht in één cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met voor ieder een standaarddosering van 4,3 mg.

2.a.7. Literatuur

¹Gan CT, Vonk Noordegraaf V, Marquez KMJ et al. A review of pulmonary arterial hypertension. Part 2: current and expected treatments. Neth Heart J 2004; 12: 337-42

²Bartels PCM, Schoorl M, Schoorl M. Activatie van stolling tijdens hemodialyse is afhankelijk van de wijze van antistolling Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskde 2005; 30: 282-4.

³Vachiéry J-L, Hill N, Zwicke D et al. Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. Chest 2002; 121: 1561-5

3. Conclusie

Treprostinil is onderling vervangbaar met epoprostenol. Remodulin® kan worden geplaatst in een nieuwe groep op bijlage 1A, samen met epoprostenol, met voor beide middelen een standaarddosering van 4,3 mg

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport treprostinil (Remodulin®) bij de indicatie Primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel treprostinil (Remodulin®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met epoprostenol (Flolan®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Er is geen direct vergelijkend onderzoek verricht tussen subcutaan treprostinil en intraveneus epoprostenol. Door verschillen in onderzoeksopzet is indirecte vergelijking van de effectiviteit moeilijk. Alhoewel in nadere analyses sommige verschillen niet belangrijk lijken, is een goed opgezet direct vergelijkend onderzoek nodig voor een zuivere vergelijking. Tot de beschikbaarheid van die uitkomsten kan op grond van met name de langdurige onderzoeken voorzichtig worden geconcludeerd dat de effectiviteit van treprostinil en epoprostenol in dezelfde orde van grootte ligt. Verder zou nader moeten worden onderzocht of er tussen de twee geneesmiddelen verschillen zijn in de effectiviteit bij pulmonale hypertensie van verschillende etiologie.

De verschillen in bijwerkingen betreffen vooral die gerelateerd aan het toedieningssysteem. Hiervan kan worden opgemerkt dat bij treprostinil lokale bijwerkingen zoals pijn en lokale reacties frequenter voorkomen, maar dat er bij epoprostenol een reëel risico is van sepsis. Een voordeel bij toepassing van treprostinil is het kleinere risico van rebound pulmonale hypertensie bij (relatief kortdurende) onderbreking van het infuus, zoals na optreden van verstoppingen. Met treprostinil is minder ervaring opgedaan.

In grote lijnen is de toepasbaarheid van treprostinil en epoprostenol vergelijkbaar.

Treprostinil is gemakkelijker toe te passen dan epoprostenol.

Aangezien de fabrikant van treprostinil nog in onderhandeling gaat met de zorgverzekeraars (analoog aan de fabrikant van epoprostenol) is nog niet te zeggen of er veel verschil in kosten zullen zijn.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij toepassing van een prostacycline kan worden gekozen tussen intraveneus epoprostenol en subcutaan treprostinil. Voordelen van epoprostenol zijn de grotere mate van bewijs en ervaring. Nadeel is de toediening via een perifere of centrale diep-veneuze lijn. Deze is voor de patiënt belastender en geeft een verhoogd risico van ernstige bijwerkingen zoals sepsis. Vanwege een langere halfwaardetijd is het risico van rebound pulmonale hypertensie door disfunctioneren van het toedieningssysteem bij gebruik van treprostinil kleiner dan van epoprostenol. De voor- en nadelen dienen per patiënt te worden afgewogen.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Remodulin®.
Samenstelling	Treprostinil (als Na-zout), 1,0, 2,5, 5,0 en 10 mg/ml, infusievloeistof voor subcutaan gebruik, flacon 20 ml.
Geregistreerde indicatie	Primaire pulmonale arteriële hypertensie met matig-ernstig hartfalen.
Dosering	Aanbevolen initiële infusiesnelheid is 1,25 nanog/kg/min. Indien deze dosering slecht wordt verdragen de infusiesnelheid verlagen tot 0,625 nanog/kg/min. Hierna de dosering geleidelijk aanpassen om een onderhoudsdosis te bereiken waarbij de symptomen verbeteren en die door de patiënt wordt verdragen: gedurende de eerste 4 weken elke week de infusiesnelheid verhogen met 1,25 nanog/kg/min.; daarna elke week met 2,5 nanog/kg/min. In de praktijk is gebleken dat dosisverhogingen (3-4 x per mnd) gedurende de hele therapie nodig zijn. Zo was in

	klinisch onderzoek gemiddeld na 1 jaar de infusiesnelheid 26 nanog/kg/min., na 2 jaar 36 nanog/kg/min. en na 4 jaar 42 nanog/kg/min.
Werkingsmechanisme	Treprostinil is een prostacycline-analoog. Het oefent een direct vaatverwijdend effect uit op de pulmonale en systemische arteriële circulatie en remt de aggregatie van bloedplaatjes. De remming van de trombocytengregagatie berust op verhoging van cyclisch adenosinemonofosfaat in de trombocyt door activatie van adenylaatcylase.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Chronische pulmonale hypertensie gaat gepaard met structurele en functionele veranderingen in endotheelcellen, gladde spiercellen en fibroblasten van pulmonale vaten (vasculaire remodelering) en de rechterventrikel van het hart.^{1,4} Proliferatie van spiercellen en fibroblasten geven aanleiding tot een gewijzigde vaattonus (veelal vasoconstrictie) en een afwijkende respons van de weefsels op vaso-actieve stoffen. Tijdens latere fasen van het remodeleringsproces kunnen andere histopathologische tekenen ontstaan zoals vaatontstekingen, trombusvorming en fibrose van de intima. De ontwikkeling van rechtszijdig hartfalen wordt gestimuleerd door een chronisch verhoogde druk in de longarterieën. Een vorm van chronische pulmonale hypertensie is de *pulmonale arteriële hypertensie*.

Pulmonale arteriële hypertensie wordt gedefinieerd als een gemiddelde verhoogde (bloed)druk in de arteria pulmonalis van > 25 mmHg in rust en/of > 30 mmHg bij fysieke inspanning, met een pulmonale-capillaire wiggedruk en een linker ventriculaire eind-diastolische druk < 15 mmHg.^{2,4} De symptomen van pulmonale arteriële hypertensie komen voornamelijk voort uit hartfalen en zijn dyspneu en/of vermoeidheid, pijn op de borst en bijna flauwvallen; afhankelijk van de ernst kunnen deze symptomen optreden bij normale lichamelijke inspanning (NYHA of WHO klasse II), bij minimale lichamelijke inspanning (NYHA- of WHO-klasse III) of in rust (NYHA- of WHO-klasse IV). Bij de zeer ernstig zieke patiënten (NYHA- of WHO-klasse IV) is duidelijk sprake van rechtszijdig hartfalen. Verder kunnen trombo-embolische processen voorkomen.

Pulmonale arteriële hypertensie wordt onderscheiden in een vorm waarbij de oorzaak onbekend is ('primair' of 'idiopathisch') en vormen die gerelateerd zijn aan andere ziekten ('secundair') zoals bindweefselziekten, congenitale hartziekten, portale hypertensie, HIV-infectie, expositie aan geneesmiddelen of toxines en de persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN).² Verder zijn door de WHO toegevoegd pulmonale veno-occlusieve ziekte en pulmonale capillaire hemangiomatose.

Primaire (of idiopathische) pulmonale arteriële hypertensie is moeilijk vast te stellen en de ziekte wordt vaak pas ontdekt wanneer sprake is van een NYHA- of WHO-klasse III pulmonale hypertensie. Het betreft vaak relatief jonge patiënten (35-45 J.). De prognose van deze patiënten is (onbehandeld) slecht met als doodsoorzaak doorgaans rechtszijdig hartfalen: de mediane overlevingsduur is drie tot vier jaar. Bij kinderen is de mediane overlevingsduur slechts minder dan één jaar. Indien geneesmiddelen onvoldoende effectief zijn, komt alleen nog een longtransplantatie in aanmerking (eventueel na een atriale septostomie).²

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is symptomatisch en gebaseerd op het gebruik van anticoagulantia, calciumantagonisten, digoxine, diuretica en/of zuurstofsuppletie. De keuze van een bepaald middel of combinatie van middelen hangt af van het type pulmonale arteriële hypertensie.^{1,2,3} Vrijwel altijd in combinatie met de gebruikelijke therapie worden bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse III/IV ook specifiek voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie geregistreerde middelen gebruikt. In Nederland zijn beschikbaar een endotheline-1-receptorantagonist (oraal bosentan), een fosfodiesterase type 5

(PDE)-remmer (oraal sildenafil) en een prostacycline-analoog (parenteraal epoprostenol). Omdat treprostinil eveneens een parenteraal toe te dienen prostacycline-analoog is, zal treprostinil in dit rapport met name worden vergeleken met epoprostenol.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 14 november 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: treprost* in 'title' en 'clinical trial' en 'randomized controlled trial'.

Er is één dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek en er zijn twee open onderzoeken naar de lange termijn effecten gepubliceerd.^{5,6,7} Er is geen direct vergelijkend onderzoek met epoprostenol uitgevoerd; in dit rapport zal daarom worden getracht een indirecte vergelijking te maken. Er is geen apart onderzoek verricht naar de effecten op de v kwaliteit van leven.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van treprostinil is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de werkzaamheid van een geneesmiddel beoordeeld aan de hand van verbeteringen in de cardiopulmonale hemodynamiek zoals gemiddelde druk in het rechter atrium, gemiddelde druk in de arteria pulmonalis, pulmonale vaatweerstand, gemiddelde pulmonale-capillaire wiggedruk, cardiale index, en de veneuze zuurstofsaturatie.

Omdat van treprostinil (en epoprostenol) een aantal onderzoeken over verbeteringen in (semi-harde en harde) klinische parameters gepubliceerd zijn, wordt in dit rapport niet verder ingegaan op de invloed van treprostinil of epoprostenol op de cardiopulmonale hemodynamiek.

4.b. Effectiviteit

Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de effectiviteit van een geneesmiddel, namelijk vermindering van de morbiditeit en/of mortaliteit, vooral gemeten als de verbetering van de inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand)^{8,9} en het bereiken van een lagere WHO/NYHA-klasse. Soms worden ook gevalideerde score-lijsten gehanteerd die aangeven hoeveel last de patiënt heeft van dyspnoe ('Dyspnea Fatigue Rating', 'Borg Dyspnea Scale')^{10,11} en hoe het gesteld is met de globale, fysieke en emotionele kwaliteit van leven ('Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire')¹². Verder kan het aantal longtransplantaties of uitval uit het onderzoek door verslechtering van het klinisch beeld ook een (aanvullende) maat zijn voor de effectiviteit.

In het kortdurende, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek van **Simonneau et al.**⁵ werden 470 patiënten gerandomiseerd. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren primaire pulmonale arteriële hypertensie of pulmonale hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten of aan congenitale systemische/pulmonale shunts, NYHA klasse II-IV en een leeftijd van 8-75 jaar. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren overige vormen van pulmonale hypertensie, tromboembolische aandoeningen, onbehandelde slaapapneu, ziekten van het linker hartgedeelte, baseline inspanningstolerantie van <50 en >450 m in 6 min., nieuwe gerichte medicatie gedurende de laatste maand en gerichte medicatie gestopt gedurende laatste week. Stratificatie vond plaats op basis van baseline inspanningstolerantie en de etiologie van de pulmonale hypertensie. Er waren twee onderzoekarmen met de volgende *interventies*: continue subcutane infusie met treprostinil + conventionele therapie vs continue subcutane infusie met placebo + conventionele therapie. De conventionele therapie bestond uit orale anticoagulantia, orale vasodilatoren, diuretica en/of digoxine. De gebruikte *dosering* was als aanvangstherapie 1,25 nanog/kg/min. oplopend tot maximaal 22,5 nanog/kg/min. na 12 weken. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' en 'last observation carried forward'. De resultaten van dit onderzoek staan vermeld in tabel 1. In het gerandomiseerde open onderzoek van **Barst et al.**¹⁵ werd gedurende 12 weken continue intraveneuze infusie van epoprostenol + conventionele therapie vergeleken met conventionele therapie alleen (*interventie*). De conventionele therapie bestond uit anticoagulantia, orale

vasodilatoren, diuretica en/of digoxine. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren primaire pulmonale arteriële hypertensie en NYHA klasse III-IV. Verder werden alleen volwassenen geïncludeerd. Er worden in de publicatie geen *exclusiecriteria* vermeld. Stratificatie vond plaats op basis van baseline NYHA klasse en gebruik van vasodilatantia. Aanvangsdosering was 4 nanog/kg/min. beneden de maximaal getolereerde dosering tijdens de run in periode. Tijdens het 12 weken durend onderzoek kon de dosering worden aangepast op grond van effectiviteit en bijwerkingen. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' en 'last observation carried forward'. De resultaten van dit onderzoek staan eveneens vermeld in tabel 1

Tabel 1. Resultaten van kortdurend onderzoek met continue subcutane infusie van treprostinil en intraveneuze infusie van epoprostenol.

Studie, duur	Interventie	N	Verandering in bereikte loopafstand in 6-minuten (mediane waarde in meters), + toename, - afname tov baseline	<p-waarde>
Simonneau ⁵ 12 weken	s.c. treprostinil s.c. placebo	233 236	+10 0 Verschil in mediane loopafstand: 16 [95% CI, 4,4-27,6] bij een baseline mediane waarde van ca. 326.	0,006
Barst ¹⁵ 12 weken	i.v. epoprostenol geen epoprostenol	41 40	+ 31 - 29 Verschil in mediane loopafstand: niet vermeld; baseline mediane waarden waren resp. 315-270	< 0,002

In het open onderzoek van **Lang et al.**⁶ naar de lange termijn effectiviteit van continue subcutane toediening van treprostinil werden 122 patiënten geïncludeerd. Deze patiënten waren *de novo* patiënten of waren afkomstig uit de treprostinil-arm van eerdere onderzoeken. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren primaire pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten of distale inoperabele chronische tromboembolische pulmonale hypertensie, NYHA klasse II-IV en geen positieve respons op een hoge dosering orale calciumantagonisten. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren overige vormen van pulmonale hypertensie, hartklepaandoeningen, linker ventrikel disfunctie, nierfunctiestoornissen, onbehandelde slaapapneu, totale longcapaciteit < 60% en een FEV₁/FVC ratio < 50%. De *interventie* was continue subcutane infusie met treprostinil + conventionele therapie, waarbij de conventionele therapie kon bestaan uit orale anticoagulantia, lage dosering calciumantagonisten, ACE-remmers/AT₁-antagonisten, diuretica, digoxine, theofylline en dipyridamol. Het *doseringsschema* was als volgt: aanvangstherapie 1,25-4 nanog/kg/min., tenminste eenmaal per week verhoogd met 1,25 nanog/kg/min., beoogd werd 20 nanog/kg/min. na 3 maanden; daarna werd de dosering aangepast op basis van effectiviteit/bijwerkingen. De *analyse* was op basis van 'intention to treat'. De resultaten van dit onderzoek staan vermeld in tabel 2.

Eveneens in tabel 2 staan de resultaten van het open onderzoek van **Barst et al.**⁷ naar de lange termijn effecten van treprostinil. Ook in hun onderzoek werden *de novo* patiënten of patiënten afkomstig van eerdere onderzoeken geïncludeerd. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren primaire pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten of congenitale hartafwijkingen, portale hypertensie of HIV, NYHA klasse II-IV, een baseline inspanningstolerantie van 50-450 meter in 6 min en een leeftijd ≥ 8 jaar. Er worden in de publicatie geen *exclusiecriteria* vermeld. De *interventie* was continue subcutane infusie met treprostinil + conventionele therapie, waarbij de conventionele therapie kon bestaan uit orale anticoagulantia, orale vasodilatantia, diuretica en digoxine. Patiënten uit de eerdere onderzoeken continueerden het gebruik van treprostinil in de *dosering* die zij gebruikten en de *de novo* patiënten kregen als aanvangsdosering 1,25 nanog/kg/min. met daarna aanpassingen op grond van effectiviteit en bijwerkingen. De *analyse* was op basis van 'intention to treat'.

McLaughlin et al.¹⁴ voerde een onderzoek uit naar de lange termijn effecten van chronische toediening van intraveneus epoprostenol. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren primaire pulmonale arteriële hypertensie, NYHA klasse III-IV en geen of onvoldoende respons op calciumantagonisten. Er worden in de publicatie geen *exclusiecriteria* vermeld. De *interventie* was continue intraveneuze infusie met epoprostenol + conventionele therapie, waarbij de conventionele therapie kon bestaan uit orale anticoagulantia, diuretica en digoxine. De *dosering* was in het begin 2 nanog/kg/min. en werd langzaam opgehoogd tot de maximaal getolereerde dosering. Daarna werd de dosering

aangepast op basis van effectiviteit en bijwerkingen. Bij de *analyse* werden de patiënten die tijdens de eerste maand overleden niet meegenomen. De resultaten staan vermeld in tabel 2.

Er is nog een ander onderzoek naar de lange termijn effecten van epoprostenol gepubliceerd. Bij de analyse is echter gebruik gemaakt van historische controles.¹⁷ Voor de indirecte vergelijking is in dit rapport is echter gekozen voor het onderzoek van McLaughlin, aangezien hij, evenals Barst, gebruik gemaakt heeft van vergelijkingsdata berekend met de NIH-formule, waarin per patiënt verwerkt zijn de gemiddelde druk in de a.pulmonalis, de gemiddelde druk in het rechter atrium en de cardiale index.¹³

Tabel 2. Resultaten lange termijn open onderzoeken van continue subcutane infusie van treprostinil en van intraveneuze infusie van epoprostenol.

Studie	Interventie	N	Overleving/Survival rates	<p-waarde>
Lang ⁶	s.c. treprostinil	122	Na 1 jaar: 89% Na 3 jaar: 71% Na 4 jaar: 66%	Niet van toepassing.
Barst ⁷	s.c. treprostinil	860 332	<i>Gehele populatie:</i> Na 1 jaar: 87% Na 2 jaar: 78% Na 3 jaar: 71% Na 4 jaar: 68% <i>PPAH met beschikbare hemodynamische gegevens:^f</i> Na 1 jaar: 91% Na 2 jaar: 82% Na 3 jaar: 76% Na 4 jaar: 72% <i>Voorspelde overleving van deze groep:*</i> Na 1 jaar: 69% Na 2 jaar: 56% Na 3 jaar: 46% Na 4 jaar: 38%	Niet vermeld.
McLaughlin ¹⁴	i.v. epoprostenol	162	Na 1 jaar: 88% Na 2 jaar: 76% Na 3 jaar: 63% Na 4 jaar: 56% Na 5 jaar: 47% <i>Voorspelde overleving:*</i> Na 1 jaar: 59% Na 2 jaar: 46% Na 3 jaar: 35% Data 4 en 5 jaar niet vermeld.	< 0,001 < 0,001 < 0,001 Niet vermeld. Niet vermeld.

^f PPAH is primaire pulmonale arteriële hypertensie.

*Voorspelde data berekend mbv de NIH-formule, waarin per patiënt verwerkt zijn de gemiddelde druk in de a.pulmonalis, de gemiddelde druk in het rechter atrium en de cardiale index.¹³

Van de hierboven besproken onderzoeken melden alleen Lang en McLaughlin de invloed van respectievelijk treprostinil en epoprostenol (beide langdurende onderzoeken) op de functionele klasse NYHA.^{6,14} Beide onderzoekers zien een statistisch significante verbetering in functionele klasse: gemiddeld respectievelijk van 3.20 naar 2.50 en van 3.50 naar 2.50.

Uit de besproken onderzoeken blijkt dat de uitkomst van de therapie vooral afhangt van de baseline waarden van de NYHA klasse en de bereikte loopafstand in 6-minuten.

Discussie:

Bij vergelijking van de resultaten van de kortdurende onderzoeken valt op dat epoprostenol effectiever is dan treprostinil. De patiëntgroepen waren echter niet goed vergelijkbaar. Er is een verschil in de ernst van de ziekte. Simonneau includeerde patiënten met NYHA klasse II 11-12%, III 81-82% en IV 7-8%; bij Barst was dit NYHA klasse III 76% en klasse IV (24%). Dat Simonneau minder zieke patiënten behandeld heeft komt o.a. ook tot uiting in het feit dat patiënten op placebo tijdens de 12 weken niet verslechterden in tegenstelling tot de patiënten op placebo in het onderzoek van Barst. Simonneau ziet ook in zijn analyse terug dat relatief zieke patiënten meer verbeteren op de therapie: patiënten met een baseline bereikte loopafstand in 6-minuten < 150 m lieten een verbetering zien van gemiddeld 51 meter en met een baseline bereikte loopafstand in 6-minuten van > 351 m een verslechtering van 2 meter. Omdat Barst niet duidelijk de etiologie vermeldt, is vergelijking van de verschillende groepen geïncludeerde patiënten niet mogelijk. Indirecte vergelijking van de uitkomsten van de langdurige onderzoeken laten zien dat de verbeteringen in dezelfde orde van grootte liggen. Toch zijn er ook hier verschillen in

onderzoeksopzet. Lang en Barst includeerden voornamelijk patiënten met NYHA klasse III (resp. 66% en 76%), terwijl McLaughlin relatief veel zieke patiënten includeerden, namelijk NYHA klasse III 46% en NYHA klasse IV 56%. Patiënten met NYHA klasse IV hebben in het algemeen een slechtere prognose. Dit kan zijn invloed hebben op de overlevingsuitkomsten. Verder werd anders dan in de andere onderzoeken in het onderzoek van Lang een substantiële populatie inoperabele chronische tromboembolische pulmonale hypertensie (CTEPH) geïnccludeerd, een pulmonale hypertensie, die niet valt onder de primaire pulmonale arteriële hypertensie. Bij nadere analyse zag hij echter geen verschil in uitkomsten tussen deze groep en de overige patiënten. Verder kreeg in zijn onderzoek 18% additioneel bosentan of sildenafil. Ook in het onderzoek van Barst kon additioneel bosentan of sildenafil worden gegeven (15%) of konden de patiënten worden overgezet naar andere prostacyclines. Ook zijn er verschillen in de definitie van overleving. Lang hanteert de 'event free' survival terwijl anderen alleen overlijden meenemen.

Conclusie:

Door verschillen in onderzoeksopzet is indirecte vergelijking van de effectiviteit moeilijk. Alhoewel in nadere analyses sommige verschillen niet belangrijk lijken, is een goed opgezet direct vergelijkend onderzoek nodig voor een zuivere vergelijking. Tot de beschikbaarheid van die uitkomsten kan op grond van met name de langdurige onderzoeken voorzichtig worden geconcludeerd dat de effectiviteit van treprostinil en epoprostenol in dezelfde orde van grootte ligt. Ook zou nader moeten worden onderzocht of er tussen de twee geneesmiddelen verschillen zijn in de effectiviteit bij pulmonale hypertensie van verschillende etiologie.

4.c. Bijwerkingen

Beide prostacycline-analoga worden parenteraal toegediend en hebben hieraan gerelateerde bijwerkingen.

De subcutane toediening van *treprostinil* geeft zeer vaak aanleiding tot lokale reacties zoals pijn, bloeditstoringen en erytheem. In de klinische onderzoeken kwamen lokale pijn en lokale reacties zoals erytheem > 80% voor; de pijn ontstaat enkele dagen na aanvang van het infuus en verdwijnt bij de meeste patiënten na enkele dagen. Bij iedere wisseling van infuusplek komt dit dus voor. De pijn is onafhankelijk van de toegediende dosis. Staken door lokale pijn gebeurde bij 5-8% van de patiënten. Verder komen lokale bloedingen/bloeditstoringen (ca. 20-35%) en lokale infecties (ca. 4%) voor.^{5,6,7}

Intraveneuze toediening van *epoprostenol* leidt minder vaak tot lokale bijwerkingen: pijn 10%, bloeding 10% en irritatie of lokale infectie 17%.¹⁵ Hiertegenover staat dat bij epoprostenol een groter risico is van sepsis. In het kortdurende onderzoek van Barst kreeg ca. 10% een niet-fatale sepsis en in het langdurige onderzoek van McLaughlin trad gedurende de hele onderzoeksperiode 70 maal sepsis (0,14 per persoon-jaar) op en overleden 4 patiënten aan sepsis (2,5%).¹⁴ Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de onderzochte populaties in een slechtere conditie verkeerden (NYHA klasse III en IV) dan de populaties behandeld met treprostinil.

Verder kan het niet-functioneren van het toedieningssysteem door bijvoorbeeld verstopping of dislocatie aanleiding zijn tot bijwerkingen. Dit is voornamelijk het geval bij epoprostenol, omdat door de zeer korte halfwaardetijd (2-3 minuten, maximaal 6 minuten) de conditie van de patiënt snel kan verslechteren. Barst¹⁵ geeft aan dat in zijn kortdurende onderzoek in 63% van de gevallen het infuus niet goed functioneerde, waardoor tijdelijk de therapie onderbroken werd. Hij vermeldt alleen dat de patiënten een toename van de klachten ervoeren. McLaughlin meldt 72 vervangingen van de catheter (0,15 per persoon-jaar) tijdens zijn (langdurige) onderzoek, waarbij één patiënt is overleden door de onderbreking van het infuus.¹⁴ Bij de onderzoeken met treprostinil komt het niet goed functioneren van het toedieningssysteem ook vaak voor (ca. 25%), maar dit was nagenoeg zonder gevolgen.^{5,7}

De systemische bijwerkingen van beide prostacycline-analoga zijn vergelijkbaar. Frequent komen voor hoofdpijn, blozen; misselijkheid, diarree, 'rash'; pijn in de kaak; hypotensie, duizeligheid. Verder kan de verhoging van de bloedingsneiging resulteren in een bloedneus en maag-darmbloedingen (ook tandvlees- en rectum-).

Conclusie:

De verschillen in bijwerkingen betreffen vooral die gerelateerd aan het toedieningssysteem. Hiervan kan worden opgemerkt dat bij treprostinil lokale bijwerkingen zoals pijn en lokale reacties frequenter voorkomen, maar dat bij epoprostenol er een reëel risico is van sepsis. Een voordeel bij toepassing van treprostinil is het kleinere risico van rebound pulmonale hypertensie bij (relatief kortdurende) onderbreking van het infuus, zoals na het optreden van verstoppingen.

4.d. Ervaring

In klinische onderzoeken zijn ca. 355 patiënten behandeld. In de Verenigde Staten is treprostinil eerder geregistreerd (in 2002) en worden nu 1100 patiënten behandeld. In de Verenigde Staten is treprostinil tevens geregistreerd voor NYHA klasse II en IV; wat de ervaring betreft bij primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III wordt door de fabrikant aangegeven dat nu 48% van de patiënten primaire pulmonale arteriële hypertensie heeft en 76% NYHA klasse III. In Europa worden op dit moment 280 patiënten behandeld. Epoprostenol is in Nederland in 1999 en wereldwijd sinds 1982 geregistreerd. Met poprostenol is voldoende ervaring opgedaan.

Conclusie:

Met treprostinil is minder ervaring opgedaan dan met poprostenol.

4.e. Toepasbaarheid

De toepasbaarheid kan worden beperkt door (absolute) contra-indicaties en/of een ongunstig interactieprofiel. Verder kan het van belang zijn of een geneesmiddel bij kinderen of ouderen toepasbaar is.

Contra-indicaties

In de 1B-tekst van *treprostinil* worden als contra-indicaties genoemd pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan veno-occlusieve ziekte, congestief hartfalen te wijten aan ernstige functiestoornis van de linker hartkamer, aangeboren of verworven hartklepdefecten met klinisch relevante hartfunctiestoornissen die niet zijn geassocieerd met pulmonale arteriële hypertensie, ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris, myocardiinfarct gedurende de laatste zes maanden; hartdecompensatie indien niet onder strikte medische supervisie, ernstige aritmie, cerebrovasculaire accidenten (TIA, CVA) gedurende de laatste drie maanden, ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C), actieve gastro-intestinale ulcus, intracraniale bloeding, condities die gepaard gaan met bloedingen. In de 1B-tekst van *epoprostenol* worden minder contra-indicaties genoemd; deze zijn hypotensie, congestief hartfalen te wijten aan ernstige functiestoornis van de linker hartkamer, angina pectoris in combinatie met terminale nierinsufficiëntie (dialyse) en pulmonaal oedeem tijdens titratie van poprostenol.

Interacties

De werking van heparine en andere anticoagulantia kan door *treprostinil* worden versterkt. Ook kan er een toegenomen bloedingsneiging zijn bij comediatie met NSAID's. Comediatie met diuretica, antihypertensiva en met andere vaatverwijders (waaronder NO-donoren) vergroot het risico van hypotensie. Dit interactieprofiel is niet anders dan van *epoprostenol*.

Gebruik bij kinderen/ouderen

In de 1B-teksten van zowel *treprostinil* als van *epoprostenol* wordt aangegeven dat gegevens over het gebruik bij kinderen en ouderen (> 65 jaar) beperkt zijn. Het gebruik bij deze leeftijdsgroepen is niet gecontra-indiceerd.

Conclusie:

Verschillen in toepasbaarheid zijn er in het aantal contra-indicaties. Een deel van de overige contra-indicaties van treprostinil, met name die op het cardiovasculaire vlak en ten aanzien van de bloedingsrisico's, gelden in bepaalde mate ook voor poprostenol hetgeen tot uiting komt in de rubriek waarschuwingen/voorzorgen. Bij dergelijke ernstige ziekten is in het algemeen de grens tussen absolute en relatieve contra-indicaties minder streng. Er kan gesteld worden dat in grote lijnen de toepasbaarheid van treprostinil en poprostenol vergelijkbaar is.

4.f. Gebruiksgemak

Beide geneesmiddelen worden parenteraal toegediend. Omdat het om een continue infuus gaat, is deze toedieningswijze belastend voor de patiënt. Treprostinil wordt via een subcutane catheter toegediend, poprostenol via een centraal veneuze catheter. Een probleem bij poprostenol is dat de oplossing van niet stabiel is, vlak voor gebruik op steriele wijze moet worden bereid en tijdens gebruik moet worden gekoeld. Deze procedure is bij toepassing van treprostinil niet nodig. De

subcutane toediening is bovendien gemakkelijker aan te brengen en brengt minder risico's met zich mee ten aanzien van (ernstige) infecties (zie ook 4.c.).

Conclusie:

Treprostinil is gemakkelijker toe te passen dan epoprostenol.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

In tabel 4 is een vergelijking gemaakt van de kosten van treprostinil en epoprostenol. Bij treprostinil is uitgegaan van de gegevens van de fabrikant en bij epoprostenol van de z-index van de KNMP (november 2006). Van treprostinil is officieel een DDD vastgesteld. Omdat geen DDD is vastgesteld van epoprostenol, is uitgegaan van een schatting van de equipotente dosering. Hiervoor zijn de gegevens gehaald uit literatuurreferentie 16. In het algemeen blijkt eenzelfde dosering nodig te zijn.

Tabel 4. Vergelijking kosten (apotheekinkoopprijs (excl. BTW))

Geneesmiddel	Kosten (€) per mg	Dosering (DDD)	Kosten (€) per jaar
treprostinil	€ 150,00	4,3 mg	€ 235.425,00
epoprostenol	€ 291,68	4,3 mg	€ 457.790,00

Discussie:

Treprostinil is goedkoper dan epoprostenol. De fabrikant van epoprostenol heeft echter een regeling getroffen met de zorgverzekeraars waardoor de kosten per patiënt per jaar komen op ongeveer € 70.000-80.000, exclusief de kosten van het toedieningssysteem, de bereiding van de medicatie en thuiszorg. De fabrikant van treprostinil is eveneens van plan een dergelijke regeling met zorgverzekeraars te treffen.

Conclusie:

Aangezien de fabrikant van treprostinil nog in onderhandeling gaat met de zorgverzekeraars (analoog aan de fabrikant van epoprostenol) is nog niet te zeggen of er veel verschil in kosten zullen zijn.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van treprostinil

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant geeft niet aan wat de plaats van treprostinil in de therapie zou moeten zijn.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Niet van toepassing.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

Volgens de Nederlandse en de Europese richtlijn komen prostacycline analogen pas in aanmerking bij patiënten met NYHA klasse III, die niet of onvoldoende reageren op calciumantagonisten en bij patiënten met NYHA klasse IV.^{2,3} Hierbij is er een voorkeur voor epoprostenol vanwege de grotere mate van bewijs. Indien mogelijk kan bij de patiëntenpopulatie met NYHA klasse III eerst oraal bosentan worden geprobeerd. Een kanttekening is dat de richtlijnen opgesteld zijn in 2003 en dat gedurende de afgelopen 3 jaar veel ontwikkeling is geweest in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

Verder is treprostinil in tegenstelling tot epoprostenol in Nederland alleen geregistreerd voor de behandeling van patiënten met NYHA klasse III en niet voor NYHA klasse IV.

7.b. CFH Advies

Bij toepassing van een prostacycline kan worden gekozen tussen intraveneus epoprostenol en subcutaan treprostinil. Voordelen van epoprostenol zijn de grotere mate van bewijs en ervaring. Nadeel is de toediening via een perifere of centrale diep-veneuze lijn. Deze is voor de patiënt belastender en geeft een verhoogd risico van ernstige bijwerkingen zoals sepsis. Vanwege de langere halfwaardetijd is het risico van rebound pulmonale hypertensie door disfunctioneren van het toedieningssysteem bij gebruik van treprostinil kleiner dan van epoprostenol. De voor- en nadelen dienen per patiënt te worden afgewogen.

8. Literatuur

- ¹ Loenen AC van. Farmacotherapeutisch Kompas editie 2006. College voor zorgverzekeringen (CVZ), Diemen.
- ² Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Diagnostiek en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Richtlijn. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Comm, 2004. www.nvalt.nl
- ³ European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25: 2243-78. www.escardio.org/knowledge/guidelines/
- ⁴ Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351: 1655-65
- ⁵ Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-4
- ⁶ Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. Chest 2006; 129: 1636-43
- ⁷ Barst RJ, Galie N, Naeije R et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with treprostinil. J Respir J 2006; 9 augustus
- ⁸ Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985; 132: 919-23
- ⁹ Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92
- ¹⁰ Feinstein AR, Fisher MB, Pigeon JG. Changes in dyspnea-fatigue rating as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. Am J Cardiol 1989; 64: 50-5
- ¹¹ Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exercise 1982; 14: 377-81
- ¹² Rector RS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Heart failure 1987; 1: 198-209
- ¹³ D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9
- ¹⁴ McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106: 1477-82
- ¹⁵ Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334: 296-301
- ¹⁶ Vachiéry J-L, Hill N, Zwicke D et al. Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. Chest 2002; 121: 1561-5
- ¹⁷ Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780-8

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 november 2006.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5/L/100 van het Farmacotherapeutisch Kompas.