

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

Uw brief van  
7 juli 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2862683

Datum  
22 september 2008

Ons kenmerk  
PAK/28079096

Behandeld door  
mw. M.R. Kuijpers, apotheker

Doorkiesnummer  
(020) 797 86 34

Onderwerp

GVS beoordeling ambrisentan (Volibris®) en aanpassing nadere voorwaarden

Geachte heer Klink,

In uw brief van 7 juli 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ambrisentan (Volibris®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De uitkomst van de beoordeling en de overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/20 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van deze beoordeling, commentaren ontvangen tijdens de raadpleging van belanghebbende partijen en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om ambrisentan (Volibris®) op te nemen op bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) in het cluster samen met bosentan en sitaxentan. Het CVZ is van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn om de toepassing van dit geneesmiddel te beperken en adviseert plaatsing op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Op grond van het beoordelingsrapport van de CFH adviseert het CVZ u om ambrisentan onder nadere voorwaarden op te nemen en de nadere voorwaarden voor bosentan aan te passen.

#### Achtergrond

Ambrisentan is geregistreerd voor pulmonale arteriële hypertensie WHO of NYHA klasse II en III ter verbetering van de inspanningscapaciteit. Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met bindweefselziekten.

Pulmonale arteriële hypertensie is een vorm van chronische pulmonale hypertensie, een aandoening die gepaard gaat met structurele en functionele veranderingen in de cellen van de bloedvaten van de longen en de rechterventrikel van het hart. Door deze veranderingen reageren de bloedvaten anders op stoffen die de vaatwandspanning beïnvloeden. Meestal gaat de aandoening gepaard met een chronische verhoging van de bloeddruk in de longen.

Pulmonale arteriële hypertensie onderscheidt men in een vorm waarbij de oorzaak onbekend is ('idiopathisch', primaire vorm), een familiale vorm en vormen die gerelateerd zijn aan andere aandoeningen, o.a. bindweefselziekten.

De symptomen van pulmonale arteriële hypertensie zijn benauwdheid en/of vermoeidheid, pijn op de borst en bijna flauwvallen.

Voor de ernst van de ziekte hanteert men een indeling in vier klassen, afhankelijk van de mate van inspanning waarbij symptomen optreden. Deze loopt van WHO of NYHA klasse I tot en met IV. Bij de zeer ernstig zieke patiënten (klasse IV) is duidelijk sprake van rechtszijdig hartfalen.

Naast ambrisentan (een endotheline-1-receptorantagonist) zijn in Nederland de volgende zes geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie: oraal bosentan en oraal sitaxentan (twee andere endotheline-1-receptorantagonisten), oraal sildenafil (een fosfodiësterase type 5-remmer) en drie prostacycline-analoga, te weten iloprost voor inhalatie, intraveneus epoprostenol en subcutaan treprostinil.

Alle genoemde geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn op dit moment opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De huidige nadere voorwaarden voor deze geneesmiddelen luiden als volgt:

#### **28. Bosentan, epoprostenol, iloprost voor inhalatie, sildenafil, sitaxentan en treprostinil subcutaan**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die :

1. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV en wordt behandeld met:
  - a. één van de orale geneesmiddelen bosentan, sitaxentan of sildenafil, of met een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen,
  - b. een combinatie van een oraal geneesmiddel met iloprost voor inhalatie of met epoprostenol of met treprostinil subcutaan,
  - c. iloprost voor inhalatie in monotherapie uitsluitend ter behandeling van de primaire vorm van pulmonale arteriële hypertensie, indien de onder a genoemde behandeling onvoldoende resultaat heeft en een behandeling met epoprostenol of treprostinil subcutaan niet noodzakelijk is of niet mogelijk vanwege bijwerkingen of contra-indicaties, of
  - d. een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen met epoprostenol of met treprostinil subcutaan, uitsluitend als uiterste therapie, indien de onder a en b genoemde behandelingen onvoldoende resultaat hebben, of
2. voor bosentan een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

#### Uitkomsten CFH beoordeling

Ambrisentan is, evenals sitaxentan en bosentan, geregistreerd voor primaire pulmonale arteriële hypertensie klasse III en pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten. Als eerste geneesmiddel is het ook geregistreerd voor pulmonale arteriële hypertensie klasse II. Voor de bepaling van de therapeutische waarde van ambrisentan heeft de CFH het geneesmiddel vergeleken met de andere oraal in te nemen geneesmiddelen bosentan, sitaxentan en sildenafil. De CFH kwam tot de volgende conclusies:

- Ambrisentan geeft bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie klasse II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo.
- Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek met een actieve behandeling, is niet goed aan te geven of er verschil is in effectiviteit tussen

ambrisentan en de overige orale geneesmiddelen. Alleen van bosentan zijn gegevens over de overleving gepubliceerd; bosentan was statistisch significant beter dan historische controles.

- In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van ambrisentan vergelijkbaar met dat van bosentan en sitaxentan. Er zijn aanwijzingen dat ambrisentan minder aanleiding geeft tot verhoging van leveraminotransferasen en/of leveraandoeningen. Tijdens gebruik in de praktijk zal moeten blijken of dat zo is.
- Bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie klasse III zijn er van ambrisentan vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bosentan, sitaxentan of sildenafil te kunnen vaststellen.
- De CFH concludeert dat ambrisentan onderling vervangbaar is met de andere twee endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan. Ambrisentan kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosering van 7,5 mg.
- Ambrisentan is als eerste en enige geneesmiddel ook geregistreerd voor toepassing bij pulmonale arteriële hypertensie klasse II. De publicatie van het klinische onderzoek vermeldt echter geen specifieke resultaten voor de subpopulatie van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie klasse II.
- Op basis van een beslissing van de Europese Commissie van 29 juli 2008 heeft de European Medicines Agency (EMA) op 1 september jl. de registratie voor bosentan uitgebreid met de indicatie pulmonale arteriële hypertensie klasse II.
- Bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie klasse II zijn er van ambrisentan vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bosentan te kunnen vaststellen. Doordat bosentan al langer beschikbaar is bestaat er meer ervaring mee.
- Bij opname in het verzekerde pakket van ambrisentan en vergoeding van ambrisentan en bosentan zowel voor pulmonale arteriële hypertensie klasse II als klasse III zijn er meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa 5,7 miljoen euro op jaarbasis, drie jaar nadat deze voorwaarden zijn ingegaan, uitgaande van een gelijke verdeling van patiënten tussen ambrisentan en bosentan.

#### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder de belanghebbende partijen: behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de betreffende fabrikanten.

#### Overwegingen CVZ:

- Op basis van de uitkomst van beoordeling van de Commissie Farmaceutische Hulp stelt het CVZ vast dat ambrisentan onderling vervangbaar is met de twee endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan.
- Gezien de hoge kosten van behandeling met ambrisentan zijn er nadere voorwaarden nodig voor de toegang tot het geneesmiddel. Ambrisentan dient uitsluitend toegankelijk te zijn voor patiënten met pulmonale arteriële hypertensie vanaf klasse II.
- Op 29 juli 2008 heeft de Europese Commissie besloten om de geregistreerde indicatie voor bosentan uit te breiden met toepassing bij pulmonale arteriële hypertensie klasse II. Dit is voorafgaand aan de datum waarop het CFH-rapport 08/20 over ambrisentan is vastgesteld, waarin de CFH ook een beoordeling van bosentan bespreekt. Per 1 september jl. heeft EMA de registratie voor bosentan (Tracleer®) gewijzigd in zijn officiële publicaties.
- Op basis van de uitbreiding van de geregistreerde indicatie is vergoeding van bosentan aangewezen bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie klasse II.
- Het CVZ adviseert om zowel ambrisentan als bosentan, zonder voorkeur voor een van beide middelen, op te nemen in het advies over de nadere voorwaarden voor behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie klasse II.
- De CFH heeft vooralsnog geen voorkeur uitgesproken voor één van beide geneesmiddelen bij behandeling van pulmonale arteriële hypertensie klasse II.
- De nadere voorwaarden voor vergoeding van bosentan bij patiënten met systemische sclerose, ter voorkoming van nieuwe digitale ulcera, dient weer expliciet in de nadere

voorwaarden vermeld te worden. Deze toepassing betreft een geregistreerde indicatie en is abusievelijk vervangen door de huidige tekst in een advies uitgebracht door het CVZ d.d. 5 juni jl.

Samenvattend adviseert het CVZ u om ambrisentan (Volibris®) op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en nadere voorwaarden te stellen aan de vergoeding. Daarnaast adviseert het CVZ u om de nadere voorwaarden voor bosentan (Tracleer®) aan te passen.

Voor de aangepaste nadere voorwaarden stelt het CVZ de volgende formulering voor:

**28. Ambrisentan, bosentan, epoprostenol intraveneus, iloprost voor inhalatie, sildenafil, sitaxentan en treprostinil subcutaan**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die :

1. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse II. In dat geval komen ambrisentan of bosentan in aanmerking; of
2. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV. In die gevallen komen in aanmerking:
  - a. één van de orale geneesmiddelen ambrisentan, bosentan, sitaxentan of sildenafil, of een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen,
  - b. een combinatie van een oraal geneesmiddel met iloprost voor inhalatie of met epoprostenol intraveneus of met treprostinil subcutaan,
  - c. iloprost voor inhalatie in monotherapie uitsluitend ter behandeling van de primaire vorm van pulmonale arteriële hypertensie, indien de onder a genoemde behandeling onvoldoende resultaat heeft en een behandeling met epoprostenol intraveneus of treprostinil subcutaan niet noodzakelijk is of niet mogelijk vanwege bijwerkingen of contra-indicaties, of
  - d. uitsluitend als uiterste therapie, indien de onder a en b genoemde behandelingen onvoldoende resultaat hebben, een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen met epoprostenol intraveneus of met treprostinil subcutaan, of
3. lijdt aan systemische sclerose en die
  - a. bosentan krijgt voorgeschreven ter voorkoming van nieuwe digitale ulcera, en
  - b. onvoldoende reageert op de behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten en iloprost intraveneus, dan wel deze geneesmiddelen niet kan gebruiken en
  - c. 18 jaar of ouder is.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/20**

**ambrisentan (Volibris®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 augustus  
2008

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volgnummer</i></b>	28066086
<b><i>Afdeling</i></b>	Pakket
<b><i>Auteur</i></b>	W.G.M. Toenders
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 8750
<b><i>Bestellingen</i></b>	CFH-rapporten staan op de website ( <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> ).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	ambrisentan (Volibris®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	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 in het GVS
3	2.a.7.	Kostenconsequentieraming
3	2.a.8.	Literatuur
4	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 juli 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Volibris®
3. Kostenconsequentieraming Volibris®

## 1. Inleiding

In de brief van 7 juli 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Volibris®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. *ambrisentan (Volibris®)*

#### **Samenstelling**

Ambrisentan, tablet 5 mg en 10 mg .

#### **Geregistreerde indicatie**

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) WHO functionele klasse II en III om de inspanningscapaciteit te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond in idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met bindweefselziekten.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt dat ambrisentan onderling vervangbaar is met de andere endotheline-1-receptor antagonist en kan worden ondergebracht in cluster OC02KXAO V op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

#### *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.

In Nederland zijn de volgende geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie: twee endotheline-1-receptorantagonisten (oraal bosentan en sitaxentan), een fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmer (oraal sildenafil) en drie prostacycline-analoga (intraveneus epoprostenol, subcutaan treprostinil en iloprost inhalatievloeistof). Eerder is al vastgesteld dat de orale endotheline-1-receptorantagonisten en de prostacycline-analoga niet onderling vervangbaar zijn alleen al op grond van een verschil in toedieningsweg.<sup>1,5</sup> Oraal sildenafil werd niet onderling vervangbaar beschouwd met oraal bosentan op grond van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.<sup>2</sup> Sildenafil is geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De twee beschikbare orale endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster OC02KXAO V). Gezien het bovenstaande zal in dit rapport de endotheline-1-receptorantagonist ambrisentan worden vergeleken met bosentan en sitaxentan. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over ambrisentan dat als bijlage

hierbij gevoegd is.

### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### ***Gelijksoortig indicatiegebied***

Ambrisentan, sitaxentan en bosentan zijn alle geregistreerd voor primaire pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III en pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten. Bosentan is daarnaast geregistreerd voor pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan congenitale systemische naar-pulmonale shunts en Eisenmenger fysiologie. Ambrisentan is als enige tevens geregistreerd voor toepassing bij WHO functionele klasse II. Onlangs zijn van bosentan gegevens gepubliceerd van een klinisch onderzoek bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II. Op grond van deze gegevens heeft de CHMP heeft op 26 juni jl. een positieve opinie uitgebracht voor een aanpassing van de 1B-tekst van bosentan op dit punt. De nieuwe Engelse/Ierse richtlijn stelt voor om op grond van subgroep analyses bij de idiopathische vorm van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II sitaxentan of sildenafil toe te passen.<sup>4</sup>

Volgens de gegevens van de Franse Registry is de verhouding van de prevalenties voor de WHO functionele klassen ca. 1% (klasse I), 24% (klasse II), 63% (klasse III) en 12% (klasse IV).<sup>3</sup> Verder blijkt dat bij het merendeel van de gediagnosticeerde patiënten gaat om de idiopathische (primaire) vorm of die gerelateerd aan bindweefselziekten (respectievelijk ca. 39% en 15%). Hieruit kan worden geconcludeerd dat primaire pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III en pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten de hoofdindicatie is.

*Conclusie:* gezien het bovenstaande kan worden gesteld dat ambrisentan een gelijksoortig indicatiegebied heeft als bosentan en sitaxentan.

#### ***Gelijke toedieningsweg***

Alle endotheline-1-receptorantagonisten worden oraal toegepast.

*Conclusie:* Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### ***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Alle endotheline-1-receptorantagonisten zijn met name bestemd voor toepassing bij volwassenen. Gezien de geregistreerde indicatie is de volwassen populatie de grootste doelgroep.

*Conclusie:* alle endotheline-1-receptorantagonisten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### ***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Met ambrisentan is alleen placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd. Ambrisentan geeft bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. De absolute winst in de inspanningstolerantie is echter beperkt. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek met een actieve behandeling, is niet goed aan te geven of er verschil is in effectiviteit tussen ambrisentan en de



twee andere endotheline-1-receptorantagonisten. Alleen van bosentan zijn gegevens over de overleving gepubliceerd; bosentan was statistisch significant beter dan historische controles. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht.

In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van ambrisentan vergelijkbaar met die van bosentan en sitaxentan. Er zijn aanwijzingen dat ambrisentan minder aanleiding geeft tot verhoging van leveraminotransferasen en/of leveraandoeningen. Tijdens gebruik in de praktijk zal moeten blijken of dit inderdaad zo is.

*Conclusie:* voor zover bekend is er geen klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen ambrisentan en de twee andere endotheline-1-receptorantagonisten.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat ambrisentan onderling vervangbaar is met de endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan.

#### *2.a.5. Standaarddos*

Van ambrisentan is door de WHO een DDD van 7,5 mg vastgesteld.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Ambrisentan kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OC02KXAO V met een standaarddos van 7,5 mg.

#### *2.a.7. Kostenconsequentieraming*

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding voor bosentan en ambrisentan met de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa 5,3 miljoen euro op jaarbasis, drie jaar na deze eventuele uitbreiding. Uitgaande van een gelijk aandeel in het gebruik voor ambrisentan en bosentan zijn de kosten voor behandeling met ambrisentan circa 15% hoger dan die voor bosentan.

#### *2.a.8. Literatuur*

<sup>1</sup>College voor zorgverzekeringen. Bosentan (Tracleer®). CFH-rapport 02/14. CVZ, Amstelveen; december 2002.

<sup>2</sup>College voor zorgverzekeringen. Sildenafil (Revatio®). CFH-rapport 06/04. CVZ, Diemen; maart 2006.

<sup>3</sup>Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-30

<sup>4</sup>Gibbs J.S.R. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of

pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax 2008; 63 (Suppl II): ii1-ii41

<sup>5</sup>College voor zorgverzekeringen. Iloprost (Ventavis®). CFH-rapport 08/08. CVZ, Diemen; januari 2008

### 3. Conclusie

Ambrisentan is onderling vervangbaar met bosentan en sitaxentan. Volibris® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep 0C02KXAO V met een standaarddosering van 7,5 mg.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport ambrisentan (Volibris®) bij de indicatie PAH

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ambrisentan (Volibris®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de orale specifieke geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie: bosentan, sitaxentan en sildenafil. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Ambrisentan geeft bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. De absolute winst in de inspanningstolerantie is echter beperkt. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek met een actieve behandeling, is niet goed aan te geven of er verschil is in effectiviteit tussen ambrisentan en de overige orale specifieke geneesmiddelen. Alleen van bosentan zijn gegevens over de overleving gepubliceerd; bosentan was statistisch significant beter dan historische controles. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan ambrisentan. In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van ambrisentan vergelijkbaar met die van bosentan en sitaxentan. Er zijn aanwijzingen dat ambrisentan minder aanleiding geeft tot verhoging van leveraminotransferasen en/of leveraandoeningen. Tijdens gebruik in de praktijk zal moeten blijken of dit zo is. Enkele bijwerkingen van sildenafil komen overeen met die van ambrisentan. Verschillen zijn met name de spierpijnen, influenza-achtig beeld, dyspepsie en de visusstoornissen bij gebruik van sildenafil en overgevoelighedsreacties bij ambrisentan.

Met bosentan is de meeste en met ambrisentan de minste ervaring opgedaan.

Ten opzichte van de overige endotheline-1-receptorantagonisten (met name bosentan) geeft ambrisentan mogelijk minder aanleiding tot geneesmiddelinteracties. Van bosentan zijn er meer gegevens van gebruik bij kinderen.

Ten opzichte van sildenafil zijn er verschillen in contra-indicaties en geneesmiddelinteracties. Sildenafil heeft wat meer contra-indicaties en geeft duidelijk meer risico van geneesmiddelinteracties dan ambrisentan.

In grote lijnen is het gebruiksgemak van ambrisentan vergelijkbaar met die van bosentan, sitaxentan en sildenafil. Mogelijk is de doseringsfrequentie van ambrisentan gebruiksvriendelijker dan die van bosentan en sildenafil.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van PAH klasse II zijn er van ambrisentan vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bosentan te kunnen vaststellen. Bij de behandeling van PAH klasse III zijn er van ambrisentan vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bosentan, sitaxentan of sildenafil te kunnen vaststellen.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Volibris®
<b>Samenstelling</b>	Ambrisentan, tablet 5 mg en 10 mg.
<b>Geregistreeerde indicatie</b>	Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) WHO functionele klasse II en III om de inspanningscapaciteit te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met bindweefselziekten.
<b>Dosering</b>	5 mg eenmaal per dag, bij onvoldoende effect eventueel verhogen tot 10 mg eenmaal per dag.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Ambrisentan is een endotheline-1-receptor antagonist (ERA) met een affiniteit voor met name de receptor endotheline A (ET <sub>A</sub> ); in

	veel geringere mate bindt ambrisentan aan de receptor endotheline B (ET <sub>B</sub> ). Het vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand met als gevolg een verhoging van het hartminuutvolume zonder toename van de hartslag.
<b>Bijzonderheden</b>	Ambrisentan is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 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.<sup>1,3</sup> Proliferatie van spiercellen en fibroblasten geeft 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 longarteriën. 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 wiggendruk = 15 mmHg en een pulmonale vasculaire resistentie  $\geq$  240 dynes/s/cm<sup>5</sup>.<sup>3</sup>

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 vóórkomen.

Pulmonale arteriële hypertensie wordt onderscheiden in een vorm waarbij de oorzaak onbekend is ('idiopathisch', primaire vorm), een familiale vorm en vormen die gerelateerd zijn aan andere aandoeningen zoals bindweefselziekten, pulmonale veno-occlusieve ziekte, pulmonale capillaire hemangiomatose, congenitale hartziekten, portale hypertensie, HIV-infectie, expositie aan geneesmiddelen of toxines en de persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN).<sup>3</sup>

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 jaar). 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).<sup>3</sup>

#### 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.<sup>1,2,3</sup> 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 twee endotheline-1-receptorantagonisten (oraal bosentan en sitaxentan), een fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmer (oraal sildenafil), drie prostacycline-analoga (intraveneus epoprostenol, subcutaan treprostinil, en iloprost inhalatievloeistof). De behandeling van pulmonale

hypertensie is de laatste jaren sterk in beweging vanwege het op de markt verschijnen van een aantal nieuwe specifieke geneesmiddelen. De Nederlandse en Europese richtlijnen zijn nog niet aangepast. Er is wel onlangs een nieuwe Engelse/erse richtlijn gepubliceerd en er is een update van de Amerikaanse richtlijn verschenen.<sup>3,4</sup> In de Engelse/erse richtlijn wordt bij idiopathische pulmonale arteriële hypertensie bij WHO-klasse III en bij pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten als eerstekeus bosentan aangegeven en als tweedekeus sildenafil, sitaxentan of een prostacycline.<sup>3</sup> Bij WHO-klasse IV zijn de prostacyclines eerstekeus en bosentan tweedekeus. De keuzes zijn tot stand gekomen aan de hand van de Europese richtlijn en consensus van specialisten aan de hand van gepubliceerde onderzoeken tot november 2006. Omdat in Amerika de indicaties van een aantal specifieke geneesmiddelen niet overeenkomt met die in Nederland, wordt de Amerikaanse richtlijn hier verder buiten beschouwing gelaten. Anders dan ambrisentan is geen van de beschikbare specifieke geneesmiddelen geregistreerd voor toepassing bij NYHA/WHO-klasse II. Op grond van onderzoeksresultaten van de relatief kleine subpopulaties met NYHA/WHO-klasse II in de belangrijke onderzoeken van de specifieke geneesmiddelen komt de Engelse/erse richtlijn bij de idiopathische vorm toch tot een geneesmiddelkeuze bij deze patiënten: sildenafil of sitaxentan.<sup>3</sup> Omdat ambrisentan eveneens een oraal toe te dienen endotheline-1-receptorantagonist is, zal ambrisentan in dit rapport met name worden vergeleken met de reeds beschikbare endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan. Verder zal gezien de Engelse/erse richtlijn ambrisentan tevens worden vergeleken met oraal sildenafil (WHO-klasse II).

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR en van vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd op 26 juni 2008 met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane. De volgende zoekterm is daarbij gebruikt: ambrisentan\*. Hierbij zijn geen andere relevante publicaties gevonden. Van de klinische onderzoeken met ambrisentan zijn de resultaten van een dubbelblind dosis-respons onderzoek gepubliceerd en van de twee fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (ARIES 1 en 2).<sup>5,6</sup> Ambrisentan is in klinisch onderzoek niet direct vergeleken met een actieve behandeling. In dit rapport zullen met name de ARIES 1 en 2 onderzoeken worden besproken.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van ambrisentan is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, 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 rechteratrium, gemiddelde druk in de arteria pulmonalis, pulmonale vaatweerstand, gemiddelde pulmonale-capillaire wiggendruk, cardiale index, en de veneuze zuurstofsaturatie. Omdat van ambrisentan en de andere endotheline-1-receptorantagonisten 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 ambrisentan op de cardiopulmonale hemodynamiek.

### **4.b. Effectiviteit**

Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de effectiviteit van een geneesmiddel vooral gemeten als de verbetering van de inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand<sup>7,8</sup>) en het bereiken van een lagere WHO/NYHA-klasse (c.q. vermindering van de morbiditeit) en/of als de verbetering van overleving ('survival analyse'; c.q. vermindering van de mortaliteit). Soms worden ook gevalideerde score-lijsten gehanteerd die aangeven hoeveel last de patiënt heeft van dyspnoe ('Dyspnea Fatigue Rating', 'Borg Dyspnea Scale')<sup>9,10</sup> en hoe het gesteld is met de globale, fysieke en emotionele kwaliteit van leven ('Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire')<sup>11</sup>. Verder kan het aantal longtransplantaties of uitval uit het onderzoek door verslechtering van het klinische beeld ook een (aanvullende) maat zijn voor de effectiviteit.

Op dit moment ontwikkelt de 'Committee for medicinal products for human use' (CHMP) een officiële richtlijn voor klinisch onderzoek met geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale

hypertensie.<sup>12</sup> Aanleidingen hiertoe zijn het feit dat de waarde van de 6-minuten loopafstand afhankelijk is van een aantal variabelen, er meer behoefte is aan meer harde eindpunten, zoals 'tijd tot klinische verslechtering', en klinische onderzoeken alleen al op ethische gronden niet langer placebogecontroleerd zouden moeten zijn maar direct vergelijkend met een actieve behandeling ('non-inferiority' onderzoeken). Ook de nu geaccepteerde onderzoeksduur van 12 weken zou moeten worden verlengd voor de bepaling van de lange termijn effectiviteit en veiligheid.

#### Onderzoeksopzet

De twee fase 3 onderzoeken waren vergelijkbaar van opzet (ARIES 1 en 2).<sup>6</sup> Belangrijkste *inclusiecriteria* waren 6-minuten loopafstand van 150-450 m, idiopathische pulmonale arteriële hypertensie of pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekte, HIV-infectie of het gebruik van eetlustremmende geneesmiddelen. In het ARIES 1 onderzoek waren uiteindelijk ca. 30% met WHO functionele klasse II en ca. 60% WHO klasse III geïncludeerd; in het ARIES 2 onderzoek waren dat respectievelijk ca. 40-50% en ca. 50%. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren een serumwaarde van levertransaminasen > 1,5 maal de bovenste limiet van normaal en gebruik van andere actieve behandelingen voor pulmonale arteriële hypertensie. De analyse was op basis van 'intention to treat' met 'the last observation carried forward'. Overige onderzoeksgegevens en de resultaten staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Resultaten van de twee fase III onderzoeken met ambrisentan (*primair eindpunt*)

Studie, duur	Interventie	N	Primair eindpunt 6-minuten loopafstand tov baseline [m]**	p-waarde
Galië N <sup>6</sup> , ARIES 1, 12 weken	ambrisentan 5 mg/1 x dag	67	+ 23	p = 0,008 p < 0,001
	ambrisentan 10 mg/1 x dag	67	+ 44	
	placebo	67	- 8	
Galië N <sup>6</sup> , ARIES 2, 12 weken	ambrisentan 2,5 mg/1 x dag	64	+ 22	p = 0,022 p < 0,001
	ambrisentan 5 mg/1 x dag	63	+ 49	
	placebo	65	- 10	

\*Waarden niet vermeld in de publicatie; waarden afkomstig uit EPAR/ambrisentan. Baseline-waarde: 340-355 m.

#### Belangrijke secundaire eindpunten

Een belangrijk vooraf gedefinieerd secundair eindpunt was 'time to clinical worsening', gedefinieerd als tijdsduur vanaf de randomisatie tot noodzaak van starten van tweede specifieke geneesmiddel voor pulmonale arteriële hypertensie, tot het optreden van opname in het ziekenhuis vanwege pulmonale arteriële hypertensie, atrium septostomie, longtransplantatie, of tot het optreden van twee of meer van de volgende gebeurtenissen: een afname van = 20% van de 6-minuten loopafstand, een toename van = 1 WHO-klasse, functiever slechtering van de rechter hartventrikel, snel progressief lever- of nierfalen, refractaire systolische bloeddruk van < 85 mmHg. Er werden alleen in het ARIES 2 onderzoek statistisch significante verschillen gevonden ten opzichte van placebo: p = 0,005 (2,5 mg), 0,008 (5 mg) en < 0,001 (2,5 mg en 5 mg gecombineerd); log-rank test. In de publicatie en de EPAR worden echter geen gemiddelde of mediane waarden van 'event free' perioden genoemd.

In beide onderzoeken was er geen statistisch significante verbetering van de WHO functionele klasse (secundair eindpunt). Alleen in het ARIES 1 onderzoek was er een statistisch significante verbetering van de WHO functionele klasse verdeling; in het ARIES 2 onderzoek was er een trend. De verbeteringen in beide onderzoeken waren vooral het gevolg van een verminderde verslechtering van WHO functionele klasse ten opzichte van placebo. In het ARIES 1 onderzoek was na 12 weken behandeling 16% van de patiënten die placebo gebruikten verslechterd versus 1,5% (5 mg) en 4,5% (10 mg) voor ambrisentan.

#### Lange termijn gegevens

De patiënten die het onderzoek ARIES 1 of 2 met succes hadden doorlopen en de patiënten die met placebo het onderzoek hadden gestaakt vanwege een verslechtering van het ziektebeeld, werden verder (dubbelblind) behandeld met of ingesteld op een ambrisentan dosering tot 48 weken. Van de 361 patiënten konden 280 (78%) uitkomen met ambrisentan monotherapie. Hierbij was het niet mogelijk de dosering aan te passen. Degene die het vervolgonderzoek voortijdig

verlieten bleken bij aanvang een ernstiger ziektebeeld te hebben (lagere 6-minuten loopafstand, een hogere score op de 'Borg Dyspnea Scale' en een hogere WHO functionele klasse). Een verkennende analyse van de resultaten van het vervolgonderzoek over deze 280 patiënten liet zien dat de verbetering in 6-minuten loopafstand bij aanvang van het vervolgonderzoek (week 12) + 40 m [33-48 m] was en op het eind van het vervolgonderzoek 39 m [29-49 m] (week 48). Van de patiënten die niet in deze analyse zijn meegenomen (81 patiënten) hadden 20 nog geen 48 weken behandeling ondergaan, 18 hadden aanvullende specifieke medicatie nodig, 29 staakten het onderzoek en 14 waren overleden.

#### *Indirecte vergelijking met de andere endotheline-1-receptorantagonisten en met sildenafil*

Tijdens de klinische onderzoeken met ambrisentan is geen onderzoeksarm met een actieve behandeling meegenomen. Omdat inclusiecriteria, definities en analyses tussen de (fase 3) klinische onderzoeken van de orale specifieke geneesmiddelen verschillen, is een indirecte vergelijking van de effectiviteit niet goed mogelijk. Bij alle onderzoeken is de verbetering in de 6-minuten loopafstand enkele tientallen meters ten opzichte van een relatief kleine afname bij placebo.<sup>14-18</sup> Dat deze waarden niet zo maar te vergelijken zijn blijkt al uit de verschillen bij de twee onderzoeken met ambrisentan (tabel 1). In het ARIES 2 onderzoek is de behaalde verbetering van de 6-minuten loopafstand bij ambrisentan 5 mg tweemaal zo groot als in het ARIES 1 onderzoek, terwijl de afname bij placebo nagenoeg gelijk is en tevens vermeld wordt dat er geen statistisch significante verschillen zijn in baselinegegevens tussen de twee onderzoeken. De auteurs vermelden in de discussie van de publicatie dat de betrouwbaarheidsintervallen tussen ARIES 1 en 2 een grote overlap hadden, dus dat de verschillen in verbetering van de 6-minuten loopafstand niet zo groot zijn als ze lijken.<sup>6</sup>

Van *ambrisentan* en *sildenafil* zijn er nog geen gegevens van het effect op de overleving. In de 1B-tekst van *sitaxentan* wordt aangegeven dat de 1 jaarsoverleving in een vervolgonderzoek van de STRIDE 2 studie ca. 96% was; de 1 jaarsoverleving van een subgroep van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten was hiermee vergelijkbaar (98%). De resultaten zouden wel beïnvloed kunnen zijn door gebruik van specifieke comedicaatie (24%). De gegevens van het vervolgonderzoek zijn nog niet gepubliceerd. Van *bosentan* zijn wel gegevens over het effect op de overleving gepubliceerd (McLaughlin et al 2005).<sup>19</sup> Hier wordt 'overleving' gedefinieerd als 'overleden of de situatie waarbij geen data meer binnengekomen zijn'. Patiënten die uit het zicht verdwijnen worden dus als overleden beschouwd. Specifieke comedicaatie was toegestaan. Er werden 169 patiënten met bosentan behandeld en er waren 187 controles (NIH database, National Institutes of Health). Na 12 maanden gebruikte 85% nog bosentan monotherapie en na 24 maanden 70%. De overleving was voor bosentan 96% (1 jaar), 89% (2 jaar) en 86% (3 jaar) en voor de controles 69% (1 jaar), 57% (2 jaar) en 48% (3 jaar); de verschillen zijn statistisch significant. In dit onderzoek waren vooral patiënten met functionele klasse III en IV geïnccludeerd. Verder kon de dosering van bosentan worden aangepast.

#### *WHO functionele klasse II*

*Ambrisentan* is als enige specifiek geneesmiddel geregistreerd voor toepassing bij patiënten met WHO functionele klasse II. In de publicatie worden geen aparte onderzoeksresultaten vermeld voor de subpopulatie van patiënten met WHO functionele klasse II. Het EPAR beschrijft kort welke subgroep analyses zijn uitgevoerd, maar geeft niet aan of dit vooraf geplande analyses waren. Met betrekking tot de WHO functionele klasse II wordt vermeld dat de verbetering in de 6-minuten loopafstand in het ARIES 1 onderzoek statistisch significant en klinisch relevant was bij de dosering 10 mg (22 patiënten, baseline) en in het ARIES II onderzoek bij de dosering 5 mg (28 patiënten, baseline). De voor placebo-gecorrigeerde waarden van de 6-minuten loopafstand waren ca. 43 m (ARIES 1) en 69 m (ARIES 2).

Onlangs zijn van *bosentan* resultaten gepubliceerd van een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met WHO functionele klasse II.<sup>13</sup> Er werden 185 patiënten gerandomiseerd. Deze hadden de idiopathische vorm van pulmonale arteriële hypertensie (58-63%), pulmonale arteriële hypertensie tengevolge van een congenitale hartziekte (17%), tengevolge van HIV infectie (5%) en gerelateerd aan een bindweefselziekte (16-19%). De baseline 6-minuten loopafstand was 438 m (bosentan) en 431 m (placebo). De onderzoeksduur was 6 maanden; 87% (bosentan) en 89% (placebo) van de patiënten voltooiden het onderzoek. De analyse was uitgevoerd over alle gerandomiseerde patiënten met 'the last observation carried forward' of 'the worst substitution rule'. De 6-minuten loopafstand nam bij bosentan toe met gemiddeld 11 m [- 4,6 - + 27,0] en nam bij placebo af met gemiddeld 8 m [- 24,3 - + 8,5]; een niet statistisch significant verschil. Het positieve effect van bosentan op de pulmonale vasculaire weerstand was wel statistisch significant beter dan van placebo ( $p < 0,0001$ ). De verandering in pulmonale

vasculaire weerstand was eveneens een primair eindpunt vanwege zijn prognostische waarde en vanwege het feit dat bij patiënten met een lagere WHO functionele klasse deze parameter sneller reageert op behandeling dan de 6-minuten loopafstand of verandering van WHO functionele klasse. De scores op twee secundaire eindpunten waren bij gebruik van bosentan eveneens statistisch significant beter: 'time to clinical worsening' en verslechtering WHO functionele klasse. Het laatstgenoemde eindpunt werd bereikt door 3,4% van de patiënten op bosentan versus 13,2% op placebo ( $p = 0,0285$ ). De CHMP heeft op 26 juni jl. een positieve opinie uitgebracht voor een aanpassing van de 1B-tekst van bosentan op dit punt.

In publicaties van klinisch onderzoek met *sitaxentan* en in het EPAR van *sitaxentan* worden geen nadere gegevens verstrekt over de effectiviteit van *sitaxentan* bij patiënten met WHO functionele klasse II. Dit is ook het geval bij *sildenafil*, alhoewel in het EPAR wel wordt vermeld dat de gevonden resultaten onafhankelijk waren van de baseline 6-minuten loopafstand.

#### Conclusie:

Ambrisentan geeft bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. De absolute winst in de inspanningstolerantie is echter beperkt. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek met een actieve behandeling, is niet goed aan te geven of er verschil is in effectiviteit tussen ambrisentan en de overige orale specifieke geneesmiddelen. Alleen van bosentan zijn gegevens over de overleving gepubliceerd; bosentan was statistisch significant beter dan historische controles. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan ambrisentan.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Vergelijking van de 1B-teksten van ambrisentan met die van de twee andere endotheline-1-receptorantagonisten *sitaxentan* en *bosentan* laat zien dat de bijwerkingprofielen in grote lijnen overeenkomen: vaak tot zeer vaak (= 1%) treden op hoofdpijn, blozen, maag-darmstoornissen zoals misselijkheid en dyspepsie, perifeer oedeem en afname hemoglobineconcentratie. Er zijn wat verschillen met betrekking tot het vermelden van hypotensie/palpitaties (vaak) en anafylactische reacties/angio-oedeem (soms) bij ambrisentan en bosentan, slapeloosheid en spierkrampen (vaak) bij *sitaxentan*, en verhoogde bloedingsneiging (bloedneus, tandvleesbloeding; vaak) bij ambrisentan en *sitaxentan*.

Verhoging van aminotransferasen en het optreden van leverfunctiestoornissen zijn bekende bijwerkingen van de endotheline-1-receptorantagonisten. Met betrekking tot deze bijwerking verschillen de 1B-teksten nogal. Verhoging van leveraminotransferasen worden als 'vaak' voorkomend vermeld bij bosentan en *sitaxentan*. In de 1B-tekst van ambrisentan wordt onder de rubriek bijwerkingen geen melding gemaakt van een risico van een verhoging van aminotransferasen en het optreden van leverfunctiestoornissen. Alleen onder waarschuwingen/voorzorgen wordt vermeld dat bij klinisch belangrijke verhoging van leveraminotransferasen en/of optreden van klinische symptomen van leverschade de behandeling dient te worden gestaakt. Bij bosentan wordt aangegeven dat vaak leverfunctiestoornissen en soms hepatitis en geelzucht voorkomen, terwijl bij *sitaxentan* alleen staat vermeld dat symptomatische hepatitis is waargenomen.

In het klinische onderzoek van Galiè et al. (ARIES 1 en 2) zijn geen verhogingen van aminotransferasen = 3 ULN (0% vs 2% placebo) of symptomen van leverfunctiestoornissen waargenomen.<sup>6</sup> In de dose-ranging studie is incidenteel een verhoging gezien, die langzaam afnam na staken van ambrisentan.<sup>5</sup> Tijdens het fase 3 onderzoek met *sitaxentan*, placebo en bosentan (STRIDE-2 onderzoek) trad een abnormale verhoging van de leveraminotransferasen op bij 6% placebo, 5% *sitaxentan* 50 mg, 3% *sitaxentan* 100 mg en 11% bosentan. Staken door verhoging van de leveraminotransferasen gebeurde bij 2% *sitaxentan* 100 mg en 3% bosentan (niet statistisch significant).<sup>21</sup> Het STRIDE-2 onderzoek was niet van een voldoende power om eventuele verschillen tussen *sitaxentan* en bosentan aan te tonen.

Het EPAR geeft aan dat, op grond van de resultaten van de klinische onderzoeken, ambrisentan mogelijk minder aanleiding geeft tot verhoging van leveraminotransferasen en/of leveraandoeningen dan de andere endotheline-1-receptorantagonisten. Hierbij wordt wel de kanttekening gemaakt dat nog maar weinig patiënten, bovendien voor een beperkte tijd, zijn blootgesteld aan ambrisentan en dat voorzichtigheid geboden blijft.

De belangrijkste bijwerkingen van *sildenafil* zijn vaak tot zeer vaak hoofdpijn, blozen, dyspepsie, diarree, slapeloosheid, rugpijn en pijn in de armen of benen (gewrichts- of spierpijn), koorts, bloedneus en visusstoornissen (troebel zicht en een verminderd kleuronderscheidend vermogen).



De ernst van deze bijwerkingen is meestal licht tot matig. Desondanks wordt de hoogte van de voor het effect gewenste dosis vaak beperkt door het optreden van bijwerkingen als dyspepsie, hoofdpijn en spierpijn.<sup>20</sup>

Conclusie:

In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van ambrisentan vergelijkbaar met dat van bosentan en sitaxentan. Er zijn aanwijzingen dat ambrisentan minder aanleiding geeft tot verhoging van leveraminotransferasen en/of leveraandoeningen. Tijdens gebruik in de praktijk zal moeten blijken of dit inderdaad zo is. Enkele bijwerkingen van sildenafil komen overeen met die van ambrisentan. Verschillen zijn met name de spierpijnen, influenza-achtig beeld, dyspepsie en de visusstoornissen bij gebruik van sildenafil en overgevoeligheidsreacties bij ambrisentan.

**4.d. Kwaliteit van leven**

Er is met ambrisentan geen apart onderzoek verricht naar een invloed op de kwaliteit van leven.

**4.e. Ervaring**

De fabrikant geeft aan dat in fase 2 en 3 klinisch onderzoek tot nu toe 483 patiënten zijn behandeld met *ambrisentan* met een gemiddelde blootstelling van 47 weken. Dit komt overeen met 440 patiëntjaren. In Amerika is ambrisentan sinds juni 2007 op de markt beschikbaar gekomen. Hiervan zijn nog geen verkoopcijfers bekend.

*Bosentan* is in Nederland sinds mei 2002 geregistreerd en wereldwijd sinds 2001 op de markt. In Nederland gebruikten in 2007 volgens de GIP-databank ongeveer 533 patiënten bosentan. Volgens de fabrikant is bij de officiële telling voor het 'periodic safety update report' (PSUR) van mei 2006 naar voren gekomen dat sinds de registratie ruim 35.500 patiënten bosentan hebben gebruikt. De mediane behandelingsduur was tot dan toe ca. 10 maanden [range 0-51]. Hieruit kan worden geconcludeerd dat inmiddels met bosentan voldoende ervaring is opgedaan (namelijk 29.600 patiëntjaren hetgeen meer is dan de vereiste 20.000 patiëntjaren bij een chronische indicatie). De meest recent gepubliceerde PSUR (9e PSUR, januari 2008) geeft aan dat wereldwijd inmiddels meer dan 55.000 patiënten met bosentan zijn behandeld.

Ongeveer een jaar geleden was *sitaxentan* alleen nog in klinisch onderzoek toegepast bij ongeveer 900 patiënten; 526 hiervan hadden sitaxentan tenminste 6 maanden gebruikt, waarvan 136 patiënten 1-1,5 jaar en 12 patiënten langer dan 1,5 jaar. In Nederland zijn volgens de GIP-databank gedurende 2007 ca.41 patiënten met sitaxentan behandeld. De fabrikant geeft aan dat wereldwijd nu 2500 patiëntjaren en in Nederland 673 patiëntmaanden ervaring is opgedaan met *Thelin*. De ervaring met sitaxentan is beperkt.

*Sildenafil* is in de vorm van Revatio® inmiddels in 38 landen op de markt en in Nederland vanaf medio 2006. In de meest recente 'Periodic Safety Update Report' (juli 2008) staat vermeld dat er tot nu toe ca. 12 miljoen eenheden (20 mg) zijn afgeleverd, overeenkomend met 11.000 patiëntjaren. Met sildenafil is beperkte ervaring (< 20.000 patiëntjaren bij een chronische indicatie) opgedaan.

Conclusie:

Met bosentan is de meeste en met ambrisentan de minste ervaring opgedaan.

**4.f. 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*

Alle drie de endotheline-1-receptorantagonisten (*ambrisentan*, *bosentan* en *sitaxentan*) zijn gecontra-indiceerd bij een zekere mate van verminderde leverfunctie en bij uitgangswaarden van lever aminotransferasen hoger dan driemaal de bovengrens van normaal. Ambrisentan is gecontra-indiceerd bij ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose), bosentan bij matig tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-pugh score B en C) en sitaxentan bij lichte tot ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score A t/m C),

Ook *sildenafil* heeft een (ernstig) verminderde leverfunctie als contra-indicatie. Andere contra-indicaties zijn hypotensie (< 90/50 mm Hg), recent myocardinfarct/beroerte, visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden wel of niet gerelateerd

aan eerdere blootstelling aan een PDE-5-remmer en erfelijke degeneratieve retinale stoornissen zoals retinitis pigmentosa.

#### *Geneesmiddelinteracties*

*Ambrisentan* wordt via verschillende wegen gemetaboliseerd, waaronder oxidatief via CYP3A4. Omdat er verschillende mogelijkheden van metabolisme zijn, is het risico van interacties op dit niveau relatief klein. *Ambrisentan* heeft zelf geen invloed op CYP-enzymen. In de SPC-tekst wordt aangegeven dat voorzichtigheid is geboden bij de combinatie met ciclosporine A omdat deze een remmer is van diverse metabole enzymen en transporteiwitten. Vanwege onvoldoende gegevens is voorzichtigheid geboden bij de combinatie met prostanoiden en fosfodiësterase type-5 remmers; er is geen farmacokinetische interactie waargenomen met sildenafil.

Bij *bosentan* en *sitaxentan* is de combinatie met ciclosporine A gecontra-indiceerd vanwege een klinisch belangrijke verhoging van de plasmaspiegel van bosentan en van sitaxentan. Om deze reden is tevens voorzichtigheid geboden bij de combinatie met tacrolimus of sirolimus. Zowel sitaxentan als bosentan worden door CYP2C9 en CYP3A4 gemetaboliseerd, waardoor er theoretisch interacties mogelijk zijn met geneesmiddelen die deze enzymen sterk remmen of activeren. Maar het risico is mogelijk minder groot vanwege het beschikbaar zijn van meer dan één (oxidatieve) metabolismeweg. Bij beide middelen zijn er onvoldoende gegevens over de combinatie met epoprostenol. Bosentan induceert zelf CYP2C9 en CYP3A4; sitaxentan remt vooral CYP2C9. In de SPC-tekst van sitaxentan wordt vermeld dat rekening moet worden gehouden met een verlenging van de bloedingstijd bij comediatie met warfarine (via CYP2C9). Bosentan kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus belangrijk verlagen evenals de plasmaconcentratie van glibenclamide (de laatste met 40%). Bovendien dient de combinatie met glibenclamide niet te worden gebruikt, omdat de incidentie van verhoogde leveraminotransferasen toeneemt. Het is mogelijk dat ook ciclosporine A en rifampicine de levertoxiciteit van bosentan verhogen. Verder verlaagt bosentan de plasmaspiegel van simvastatine en de actieve metaboliet met 35–45%; een dosisaanpassing kan nodig zijn. Mogelijk worden orale anticonceptiva minder betrouwbaar.

Met *sildenafil* treden vanwege het bloeddrukverlagend effect geneesmiddelinteracties op en vooral op het niveau van het CYP3A4-systeem. Zo is comediatie met nitraten gecontra-indiceerd vanwege potentiëring van het hypotensieve effect; in dit kader kan ook met nicorandil een ernstige reactie optreden. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers zoals ritonavir (HIV-proteaseremmer), ketoconazol en itraconazol is bij de indicatie pulmonale hypertensie eveneens gecontra-indiceerd in verband met een exceptionele stijging van de sildenafilplasmaconcentratie, die lang kan aanhouden. Bij matig sterke CYP3A4-remmers en sterke CYP3A4-inductoren kan een dosisaanpassing nodig zijn. Sildenafil is zelf geen remmer of inductor van CYP-enzymen. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie met andere specifieke geneesmiddelen voor pulmonale arteriële hypertensie; de meeste ervaring is opgedaan met de combinatie met epoprostenol.

#### *Gebruik bij kinderen/ouderen*

De werkzaamheid en veiligheid van *ambrisentan* en *sitaxentan* is niet vastgesteld bij een leeftijd < 18 jaar. In de SPC-tekst van *bosentan* wordt een doseringsschema voor gebruik bij kinderen aangegeven. Dit is opgesteld aan de hand van uitkomsten van kinetisch onderzoek bij kinderen. Vanwege beperkte gegevens is het schema nog niet optimaal vastgesteld voor kinderen < 12 jaar. Bij bosentan wordt verder vermeld dat er geen ervaring is bij kinderen < 3 jaar. Het gebruik van *sildenafil* bij een leeftijd < 18 jaar wordt niet aanbevolen vanwege het feit dat deze groep niet uitgebreid is onderzocht in klinisch onderzoek.

Evenals bij *sitaxentan* en *bosentan* zijn bij *ambrisentan* weinig ouderen in de klinische onderzoeken geïnccludeerd. In de SPC-teksten worden echter geen restricties aangegeven voor gebruik bij ouderen (> 65 jaar). Ook bij *sildenafil* worden geen nadere restricties aangegeven.

#### Conclusie:

Ten opzichte van de overige endotheline-1-receptorantagonisten (met name bosentan) geeft *ambrisentan* mogelijk minder aanleiding tot geneesmiddelinteracties. Van bosentan zijn er meer gegevens van gebruik bij kinderen beschikbaar.

Ten opzichte van sildenafil zijn er verschillen in contra-indicaties en geneesmiddelinteracties. Sildenafil heeft meer contra-indicaties en geeft meer risico van geneesmiddelinteracties dan *ambrisentan*.

#### 4.g. Gebruiksgemak

Ambrisentan wordt evenals de andere endotheline-1-receptorantagonisten oraal gebruikt. Ambrisentan en *sitaxentan* hebben een doseringsfrequentie van eenmaal per dag; *bosentan* wordt tweemaal per dag ingenomen. Sildenafil wordt driemaal per dag oraal gebruikt (in combinatie met matig sterke CYP3A4-remmers één- tot tweemaal per dag).

#### Conclusie:

In grote lijnen is het gebruiksgemak van ambrisentan vergelijkbaar met dat van bosentan, sitaxentan en sildenafil.

### 5. Overige overwegingen

#### 5.a. Kosten

Van ambrisentan is onlangs door de WHO een DDD van 7,5 mg vastgesteld. Van sildenafil is de DDD 50 mg. Dit is echter toegespitst op de dosering en toedieningssterkte bij de indicatie erectiele disfunctie (Viagra®/tablet 25, 50 en 100 mg). De normale (en enige) dosering van sildenafil bij pulmonale arteriële hypertensie is driemaal daags 20 mg (Revatio®/tablet 20 mg). In onderstaande tabel is voor een goede vergelijking bij sildenafil een standaarddosering aangehouden van 60 mg.

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs (exclusief BTW)

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per 4 weken
ambrisentan	7,5 mg	3078,88
bosentan	250 mg	2557,09
sitaxentan	100 mg	2598,11
sildenafil	60 mg*	532,56

\*Normale dagdosering bij pulmonale arteriële hypertensie volgens de SPC-tekst van sildenafil (Revatio®).

#### Conclusie:

Ambrisentan is het duurste orale specifieke geneesmiddel, sildenafil het goedkoopste.

### 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van ambrisentan

#### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant stelt dat ambrisentan ten opzichte van de andere endotheline-1-receptorantagonisten een minstens vergelijkbare effectiviteit en een beter veiligheidsprofiel heeft. Een voordeel is dat de incidentie van hepatotoxiciteit niet boven die van placebobehandeling uitkomt. Verder heeft ambrisentan een gunstig interactieprofiel en is het ook effectief bij WHO functionele klasse II.

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

Door het ontbreken van een onderzoeksarm met actieve controle in de klinische onderzoeken met ambrisentan is niet aangetoond dat ambrisentan een minstens vergelijkbare effectiviteit heeft ten opzichte van de andere endotheline-1-receptorantagonisten. Ook kan nog niet worden gesteld dat het veiligheidsprofiel beter is; in de klinische onderzoeken was het veiligheidsprofiel immers geen primair eindpunt en is het aantal behandelde patiënten relatief klein en de behandelduur relatief kort. Ambrisentan is tevens geregistreerd voor toepassing bij patiënten met ziekte ernst WHO functionele klasse II. Er is geen apart klinisch onderzoek uitgevoerd bij deze patiënten. Met bosentan is dit wel gedaan en deze gegevens zijn gepubliceerd. De voordelen met betrekking van het interactieprofiel gelden met name ten opzichte van bosentan en sildenafil.

### 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

Ambrisentan geeft bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. De absolute winst in de inspanningstolerantie is echter beperkt. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan ambrisentan. De veiligheid op de lange termijn moet worden afgewacht. Indien wordt gekozen voor een endotheline-1-receptorantagonist gaat de voorkeur uit naar bosentan vanwege gepubliceerde gegevens over de overleving en over het gebruik bij kinderen.

## 8. Literatuur

- <sup>1</sup>Loenen AC van. Farmacotherapeutisch Kompas editie 2008; p.415-17. College voor zorgverzekeringen (CVZ), Diemen.
- <sup>2</sup>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](http://www.nvalt.nl)
- <sup>3</sup>Gibbs J.S.R. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax 2008; 63 (Suppl II): ii1-ii41
- <sup>4</sup>Badesch DB, Abman SH, Simonneau G et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; 131: 1917-1928
- <sup>5</sup>Galiè N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 529-35
- <sup>6</sup>Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation 2008; 117: 3010-9 *Met editorial:* Farber, HW. The status of pulmonary arterial hypertension in 2008. Circulation 2008; 117: 2966-8
- <sup>7</sup>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
- <sup>8</sup>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
- <sup>9</sup>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
- <sup>10</sup>Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exercise 1982; 14: 377-81
- <sup>11</sup>Rector RS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Heart failure 1987; 1: 198-209
- <sup>12</sup>Committee for medicinal products for human use (CHMP). Concept paper on the development of a CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary hypertension. EMEA, London, 24 January 2008. Doc.Ref. EMEA/CHMP/EWP/566954/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/56695407en.pdf>
- <sup>13</sup>Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093-2100 *Commentaar:* Dhaun N, Webb DJ. Endothelin-receptor antagonism: the future is bright. Lancet 2008; 371: 2061-2062
- <sup>14</sup>Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. Lancet 2001; 358: 1119-23
- <sup>15</sup>Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896-903
- <sup>16</sup>Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 441-7
- <sup>17</sup>Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049-56
- <sup>18</sup>Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353:2148-2157 (correspondence and author reply: NEJM 2005; 353:1739-1741 en NEJM 2006; 354;1091-1093).
- <sup>19</sup>McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005; 25: 244-9 met correctie: p. 942
- <sup>20</sup>College voor zorgverzekeringen. Sildenafil (Revatio®). CFH-rapport 06/04. CVZ, Diemen; 30 maart 2006.

28058532 def. versie ambrisentan (Volibris®)

<sup>21</sup>Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049-56

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008*

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

## **Kostenconsequentieraming van uitbreiding van de nadere voorwaarden voor ambrisentan (Volibris®) met de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II**

### **1. Inleiding**

Recentelijk is ambrisentan (Volibris®) geregistreerd voor de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met WHO functionele klasse II of III om de inspanningscapaciteit te verbeteren. Ambrisentan is hiermee het eerste product dat ook geregistreerd is voor behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II<sup>1</sup>.

Ambrisentan is een endotheline-1- receptor antagonist uit dezelfde farmacologische klasse als de al in het GVS opgenomen geneesmiddelen sitaxentan en bosentan. Aangezien ambrisentan onderling vervangbaar is met bosentan en sitaxentan<sup>2</sup> is er in principe geen noodzaak tot het opstellen van een kostenconsequentieraming. Bij de opname van een nieuw geneesmiddel in een al bestaand cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen en waarvoor een vergoedingslimiet van toepassing is, zijn over het algemeen geen grote kostenverschuivingen te verwachten.

Aan de vergoeding van de middelen die worden ingezet bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn nadere voorwaarden verbonden. Recent heeft het CVZ geadviseerd deze nadere voorwaarden aan te passen<sup>3</sup>. Als de Minister dit advies overneemt gaan de nadere voorwaarden als volgt luiden:

“Bosentan, epoprostenol, iloprost voor inhalatie, sildenafil, sitaxentan en treprostinil subcutaan

Voorwaarde: Uitsluitend voor een verzekerde die :

1. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV en wordt behandeld met:
  - a. één van de orale geneesmiddelen bosentan, sitaxentan of sildenafil, of met een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen,
  - b. een combinatie van een oraal geneesmiddel met iloprost voor inhalatie of met epoprostenol of met treprostinil subcutaan,
  - c. iloprost voor inhalatie in monotherapie uitsluitend ter behandeling van de primaire vorm van pulmonale arteriële hypertensie, indien de onder a genoemde behandeling onvoldoende resultaat heeft en een behandeling met epoprostenol of treprostinil subcutaan niet noodzakelijk is of niet mogelijk vanwege bijwerkingen of contra-indicaties, of
  - d. een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen met epoprostenol of met treprostinil subcutaan, uitsluitend als uiterste therapie , indien de onder a en b genoemde behandelingen onvoldoende resultaat hebben, of
2. voor bosentan een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.”

Met de registratie van ambrisentan voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II verzoekt de fabrikant deze nadere voorwaarden uit te breiden zodat ambrisentan voor vergoeding in aanmerking komt voor deze behandeling.

In de kostenconsequentieraming presenteert de CFH een raming van de financiële gevolgen van deze uitbreiding.

## 2. Uitgangspunten

### *Vergelijkende behandeling*

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd. Wel is er onderzoek uitgevoerd bij deze patiënten met bosentan<sup>4</sup>. In deze kostenconsequentieraming worden de kosten van ambrisentan dan ook afgezet tegen die van bosentan. Hierbij dient wel aangetekend te worden dat gezien de nadere voorwaarden voor vergoeding, de aanspraak van bosentan voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II niet is voorzien. De kosten van behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II met bosentan of ambrisentan zijn dan ook meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

### *Aantal patiënten*

Naar schatting op basis van Schotse<sup>5</sup> en Franse<sup>6</sup> gegevens bedraagt de prevalentie van pulmonale arteriële hypertensie (klassen I t/m IV) circa 33,7 per miljoen inwoners. Het aantal patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in Nederland bedraagt op basis van deze prevalentie circa 550. Uit de Gipdatabank<sup>7</sup> blijkt dat er in 2007 al 471 gebruikers van Revatio® waren en 533 gebruikers van een endotheline-1 receptor antagonist. In hoeverre hier sprake is van combinatiegebruik is niet bekend. In het gebruik van al deze middelen is een sterke stijging waarneembaar. Deze cijfers suggereren dat de prevalentie van pulmonale arteriële hypertensie in Nederland hoger is dan 550 patiënten.

Naar verwachting van het CVZ is het dan ook heel goed mogelijk dat het aantal van 550 patiënten met, gediagnosticeerde, pulmonale arteriële hypertensie in de komende jaren nog verder zal stijgen. Aangezien goede bronnen hieromtrent verder ontbreken, gaat de CFH in deze raming uit van het aantal van 550 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in Nederland.

Op basis van Frans onderzoek bij een cohort van 674 nieuw gediagnosticeerde pulmonale arteriële hypertensie patiënten<sup>5</sup> bleek 24% op het moment van diagnose pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse II te hebben. Volgens de fabrikant bedraagt dit in Nederland echter slechts 5%. Enige onderbouwing anders dan het feit dat experts dit volgens de fabrikant zeggen wordt niet gegeven. In deze raming gaat de CFH dan ook uit van 24%. Het totale aantal patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II komt hiermee op 132. Weliswaar sluit de CFH niet uit dat het percentage WHO functionele klasse II in Nederland op dit moment lager ligt maar gezien de sterke stijging in gebruik van geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie en de toegenomen aandacht voor, de behandelmogelijkheden van, pulmonale arteriële hypertensie acht de CFH de raming van 132 patiënten waarschijnlijk. De CFH er in deze raming vanuit dat dit aantal de komende jaren constant zal zijn.

### *Marktpenetratie*

Aangezien bosentan beter is onderzocht en er meer ervaring met het product bestaat is het waarschijnlijk dat bosentan meer gebruikt zal gaan worden dan ambrisentan. Anderzijds is ambrisentan het eerste product wat geregistreerd is voor behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II. In deze raming gaat de CFH daarom uit van een gelijke verdeling tussen bosentan en ambrisentan. De fabrikant verwacht dat een deel van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse II nu al behandeld worden, ook al valt dit niet onder de nadere voorwaarden voor vergoeding. Hiermee zou de absolute omvang van de meerkosten lager uitvallen. Concrete gegevens hierover ontbreken echter.

Aangezien het niet waarschijnlijk is dat de marktpenetratie in het eerste jaar na eventuele uitbreiding van de nadere voorwaarden 100% zal bedragen gaat de CFH in deze raming uit van 33% in het eerste jaar, 66% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar.

### *Kosten*

Aangezien er nog zeer weinig ervaring is met de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie klasse II zijn er geen goede gegevens met betrekking tot de gemiddelde doses beschikbaar. Gezien de doseervoorschriften is er op dit moment geen aanwijzing dat deze doses sterk af zullen wijken van de door de WHO vastgestelde DDD's voor deze middelen. (Ambrisentan: 7,5 mg, bosentan: 250 mg<sup>8</sup>) In deze raming gaat de CFH uit van 100% therapietrouw, in de praktijk zal dit lager uitvallen.

### *Ambrisentan*

De tablet van 5 mg ambrisentan kost € 73,31 per stuk<sup>9</sup>, de 10 mg tablet € 146,61. De totale kosten per patiënt per jaar bij een gemiddelde dosering van 7,5 mg per dag en op basis van zes voorschriften per jaar bedragen hiermee €42.600,- (incl. receptregelvergoeding en BTW). Met welke sterkte deze patiënten behandeld worden is niet relevant aangezien per mg-basis de beide sterktes evenveel kosten.

#### Bosentan

De tablet van 67,5 mg bosentan kost € 32,98 per stuk, de 125 mg tablet € 45,66<sup>10</sup>. In de Nederlandse praktijk blijkt dat van alle voorgeschreven tabletten bosentan de 67,5 mg tablet in circa 11% van de markt uitmaakt en de 125 mg tablet 89%. Uitgaande van deze verhouding tussen te gebruiken doseringen bedragen de totale kosten per patiënt per jaar bij een gemiddelde dosering van 250 mg per dag en op basis van zes voorschriften per jaar € 37.150,- (incl. receptregelvergoeding en BTW).

### 3. Kostenconsequentieraming

Doorrekening van bovenstaande uitgangspunten resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget. In onderstaande tabel staan deze kosten weergegeven voor de volgende drie jaar.

Kostenconsequentieraming uitbreiding nadere voorwaarden vergoeding van bosentan en ambrisentan voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II			
Geneesmiddel	Totale kosten per jaar (€)		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Ambrisentan	€ 936.700	€ 1.873.500	€ 2.810.300
Bosentan	€ 816.900	€ 1.634.000	€ 2.451.000
Totaal	€ 1.753.600	€ 3.507.500	€ 5.261.300
Waarvan meerkosten ambrisentan	€ 119.800	€ 239.500	€ 359.300

Zoals eerder aangegeven betreft het hier een vrij onzekere raming. Betrouwbare gegevens met betrekking tot het aantal patiënten ontbreken en gezien de snelle ontwikkelingen in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is het voorspellen van de wijze waarop patiënten behandeld zullen gaan worden onzeker.

### 4. Conclusies

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding voor bosentan en ambrisentan met de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa 5,3 miljoen euro op jaarbasis, drie jaar na deze eventuele uitbreiding, uitgaande van een gelijk aandeel in het gebruik voor ambrisentan en bosentan. De kosten voor behandeling met ambrisentan zijn circa 15% hoger ten opzichte van die voor bosentan.

### 5. Referenties

1. EPAR ambrisentan (Volibris®). EMEA London 2008
2. CFH-rapport ambrisentan (Volibris®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008
3. Nadere voorwaarden geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008 ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))
4. Farmacotherapeutisch rapport ambrisentan (Volibris®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008
5. Peacock AJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension
6. Humbert M, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France; Results from a national registry. American Journal of respiratory and critical care medicine. Vol 173;1023-103;2006.
7. Gipdatabank. ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2008
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC-DDD Index, Oslo 2008.
9. Opgave fabrikant
10. KNMP-kennisbank, d.d. 16-07-2008. KNMP, Den Haag 2008