

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
12 januari 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2980961
24 maart 2010

Datum
26 maart 2010

Ons kenmerk
ZA/2010043828

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 10/06: bosentan (Tracleer®)

Geachte heer Klink

In de brief van 12 januari 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot bosentan (Tracleer®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/06 dat als bijlage is toegevoegd.

Bosentan is geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en heeft de status van weesgeneesmiddel. Tot op heden is bosentan alleen verkrijgbaar als filmomhulde tablet. Met de nu aangeboden 32 mg dispergeerbare tablet is een toedieningsvorm en -sterkte specifiek voor kinderen beschikbaar gekomen. De dispergeerbare tablet kan in 4 delen gebroken worden, is oplosbaar in water en daardoor makkelijk in te nemen. De tablet is alleen bij pediatrische patiënten onderzocht.

Bosentan dispergeerbare tablet 32 mg heeft een therapeutische meerwaarde voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tabletten. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Er is geen klinische ervaring met de dispergeerbare tablet bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS.

Bosentan dispergeerbare tablet kan niet geclusterd worden met bosentan filmomhulde tablet en kan daardoor niet opgenomen worden op bijlage 1A.

Opname van bosentan dispergeerbare tablet op lijst 1B van het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget, die drie jaar na marktintroductie kunnen oplopen tot € 1,7 miljoen per jaar.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/06

bosentan (Tracleer®), dispergeerbare tablet 32 mg

vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 maart 2010

Uitgave

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

Volgnummer
Afdeling
Auteur

2010024198
Pakket
Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer
Bestellingen

020-7978892
CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a.	bosentan (Tracleer®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.7.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.8.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.b.	Kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 12 januari 2010
2. Farmacotherapeutisch rapport Tracleer®
3. Kostenconsequentieraming Tracleer®

1. Inleiding

In de brief van 12 januari 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Tracleer®.

2. Nieuwe toedieningsvorm

2.a. bosentan (Tracleer®)

Samenstelling

Dispergeerbare tablet 32 mg

Geregistreerde indicatie

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en familiale) PAH
- PAH secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- PAH geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunting en Eisenmengercomplex.

Ook bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd.

Bosentan is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera

2.a.1. Voorstel fabrikant

“Voor pediatrische patiënten van 2 tot 12 jaar is geen ander geregistreerd geneesmiddel beschikbaar. Aangezien er dus geen sprake is van een onderling vervangbaar geneesmiddel, is het verzoek de dispergeerbare tablet van bosentan voor kinderen in de leeftijdscategorie van 2 tot 12 jaar op de bijlage 1B lijst te plaatsen.”

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. Bosentan filmomhulde tablet 62,5 mg en 125 mg staan geclusterd op bijlage 1A met ambrisentan en sitaxentan. De gebruikelijke orale behandeling bij kinderen met PAH is bosentan, ambrisentan en/of sildenafil (ESC richtlijn 2009). Van ambrisentan zijn geen studies bij kinderen met PAH beschikbaar. Voor sildenafil wordt de effectiviteit en juiste dosering onderzocht bij kinderen, maar de gegevens zijn nog niet beschikbaar (ESC richtlijn). Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt bosentan filmomhulde tablet in aanmerking.

<i>Gelijksoortig indicatiegebied</i>	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Bosentan dispergeerbare tablet en bosentan filmomhulde tablet bevatten dezelfde werkzame stof en zijn beide geregistreerd voor dezelfde indicatie.</p> <p>Conclusie: Het indicatiegebied is hetzelfde</p>
<i>Gelijke toedieningsweg</i>	<p>Bosentan dispergeerbare tablet en bosentan filmomhulde tablet worden beide oraal toegediend.</p> <p>Conclusie: De toedieningsweg is hetzelfde.</p>
<i>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</i>	<p>De filmomhulde tabletten bosentan zijn bestemd voor volwassenen. Voor kinderen is een aparte toedieningsvorm ontwikkeld, die niet is onderzocht bij volwassenen. De dispergeerbare tablet 32 mg kan in 4 delen gebroken worden, is oplosbaar in water en daardoor makkelijk in te nemen.</p> <p>Conclusie: Er is sprake van een verschillende leeftijdscategorie.</p>
<i>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</i>	<p>Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het beoordelingsrapport. Beide formuleringen bevatten bosentan als werkzame stof. De dispergeerbare tablet is niet onderzocht bij volwassenen. De bosentan filmomhulde tabletten voor volwassenen van 62,5 mg hebben geen breukgleuf, waardoor doseren bij kinderen niet goed mogelijk is. Voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tablet is de dispergeerbare tablet beschikbaar. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar.</p> <p>Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tablet. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar.</p>
	<p><i>2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Op grond van verschil in leeftijdscategorie en klinisch relevant verschil in eigenschappen zijn bosentan dispergeerbare tablet en filmomhulde tablet niet onderling vervangbaar.</p>
	<p><i>2.a.5. Conclusie plaats in het GVS</i></p> <p>Bosentan dispergeerbare tablet kan niet geclusterd worden met bosentan filmomhulde tablet en kan daardoor niet opgenomen worden op bijlage 1A. Om in aanmerking te komen voor opname op bijlage 1B moet eerst een oordeel worden gevormd over de therapeutische meerwaarde.</p>
	<p><i>2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling</i></p> <p>Een uitgebreide beschrijving van de therapeutische waardebeoordeling vindt u in het farmacotherapeutisch rapport van bosentan dispergeerbare tablet.</p>

Gunstige effecten. Uit farmacokinetische studies in kinderen met PAH komt naar voren dat indien de dosis bosentan wordt verhoogd boven de 2 mg/kg (2x/dag) de plasmaconcentraties bosentan niet verder werden verhoogd. Bij een dosering van 2 mg/kg werd een blootstellingplateau bereikt. Op basis van deze farmacokinetische resultaten is het niet waarschijnlijk dat hogere doses effectiever zijn in kinderen. Uitgaande van een dosis van 2 mg/kg kan berekend worden dat kinderen met een lichaamsgewicht groter dan 30 kg uitkomen met de volwassen formulering, de filmomhulde tablet van 62,5 mg. De dispergeerbare tablet van 32 mg komt in aanmerking voor kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Vanwege de methodologische beperkingen van de BREATHE en FUTURE studies kunnen uit deze studies geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid en effectiviteit van 2 mg/kg (2x/dag) bosentan in kinderen met PAH. Wel is het aannemelijk dat de resultaten verkregen in volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerkingen van bosentan gemeld in de BREATHE-3 en FUTURE-1 studies bij kinderen met PAH komen overeen met de bijwerkingen gemeld in volwassen patiënten met PAH. De dispergeerbare tablet die onderzocht is in kinderen in de FUTURE-1 studie werd goed verdragen, echter deze studie betreft een open-label, eenarmige, 12-weeken durende studie bij 35 kinderen met idiopathische of familiäre PAH.

Ervaring. De ervaring van bosentan bij kinderen is beperkt. Slechts 35 kinderen hebben ervaring met de dispergeerbare tablet van 32 mg.

Toepasbaarheid. Bosentan is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen en verhoogde leveraminotransferase. Er is beperkte klinische ervaring met kinderen jonger dan 2 jaar. De dispergeerbare tablet is alleen bij pediatrische patiënten onderzocht.

Gebruiksgemak. Van bosentan filmomhulde tabletten is geen specifieke dosering voor kinderen beschikbaar. De dispergeerbare tablet 32 mg kan in 4 delen gebroken worden, is oplosbaar in water en daardoor makkelijk in te nemen.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

Bosentan dispergeerbare tablet 32 mg heeft een therapeutische meerwaarde voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tabletten. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Er is geen klinische ervaring met de dispergeerbare tablet bij kinderen jonger dan 2 jaar.

2.a.8. Beoordeling doelmatigheid

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS.

2.b. Kostenconsequentieraming

Opname van bosentan dispergeerbare tablet op lijst 1B van het

GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget, die drie jaar na marktintroering kunnen oplopen tot € 1,7 miljoen per jaar.

3. Conclusie

Bosentan dispergeerbare tablet 32 mg heeft een therapeutische meerwaarde voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tabletten. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Er is geen klinische ervaring met de dispergeerbare tablet bij kinderen jonger dan 2 jaar. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport bosentan (Tracleer®) Nieuwe toedieningsvorm 32 mg dispergeerbare tablet voor kinderen 2-12 jaar bij de indicatie Pulmonale arteriële hypertensie.

Geneesmiddel: bosentan (Tracleer®) 32 mg dispergeerbare tabletten

Geregistreeerde indicatie: “Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III.

Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en familiale) PAH
- PAH secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- PAH geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunting en Eisenmenger-complex.

Ook bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd.

Bosentan is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera.”

Dosering volgens 1B tekst: “Voor pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder is de optimale onderhoudsdosis niet in goed gecontroleerde studies vastgesteld. Farmacokinetische gegevens afkomstig van onderzoek bij kinderen hebben echter aangetoond dat de plasmaconcentraties bosentan bij kinderen gemiddeld lager waren dan bij volwassen patiënten en niet werden verhoogd door de dosis bosentan verder te verhogen dan tot tweemaal daags 2 mg/kg. Het vaker voorkomen van bijwerkingen kan bij jonge kinderen formeel niet worden uitgesloten wanneer de dosis wordt verhoogd.”

Werkingsmechanisme: Bosentan is een endotheline receptor antagonist (ERA) met affiniteit voor de receptoren endotheline A (ETA) en B (ETB). Het vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand met als gevolg een toename van het hartminuutvolume zonder toename van de hartslag.

Bijzonderheden: Bosentan is geregistreerd als weesgeneesmiddel. De dispergeerbare tablet is alleen bij pediatrische patiënten onderzocht. Directe vergelijking van de biobeschikbaarheid van dispergeerbare tabletten en filmomhulde tabletten is niet uitgevoerd.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Uit farmacokinetische studies in kinderen met PAH komt naar voren dat indien de dosis bosentan wordt verhoogd boven de 2 mg/kg (2x/dag) de plasmaconcentraties bosentan niet verder werden verhoogd. Bij een dosering van 2 mg/kg werd een blootstellingplateau bereikt. Op basis van deze farmacokinetische resultaten is het niet waarschijnlijk dat hogere doses effectiever zijn in kinderen. Uitgaande van een dosis van 2 mg/kg kan berekend worden dat

kinderen met een lichaamsgewicht groter dan 30 kg uitkomen met de volwassen formulering, de filmomhulde tablet van 62,5 mg. De dispergeerbare tablet van 32 mg komt in aanmerking voor kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Vanwege de methodologische beperkingen van de BREATHE en FUTURE studies kunnen uit deze studies geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid en effectiviteit van 2 mg/kg (2x/dag) bosentan in kinderen met PAH. Wel is het aannemelijk dat de resultaten verkregen in volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerkingen van bosentan gemeld in de BREATHE-3 en FUTURE-1 studies bij kinderen met PAH komen overeen met de bijwerkingen gemeld in volwassen patiënten met PAH. De dispergeerbare tablet die onderzocht is in kinderen in de FUTURE-1 studie werd goed verdragen, echter deze studie betreft een open-label, eenarmige, 12-weeken durende studie bij 35 kinderen met idiopathische of familiäre PAH.

Ervaring. De ervaring van bosentan bij kinderen is beperkt. Slechts 35 kinderen hebben ervaring met de dispergeerbare tablet van 32 mg.

Toepasbaarheid. Bosentan is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen en verhoogde leveraminotransferase. Er is beperkte klinische ervaring met kinderen jonger dan 2 jaar. De dispergeerbare tablet is alleen bij pediatrische patiënten onderzocht.

Gebruiksgemak. Van bosentan filmomhulde tabletten is geen specifieke dosering voor kinderen beschikbaar. De dispergeerbare tablet 32 mg kan in 4 delen gebroken worden, is oplosbaar in water en daardoor makkelijk in te nemen.

Eindconclusie. Bosentan dispergeerbare tablet 32 mg heeft een therapeutisch meerwaarde voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tabletten. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Er is geen klinische ervaring met de dispergeerbare tablet bij kinderen jonger dan 2 jaar.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. De definitie van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) in volwassenen en kinderen is dezelfde: een gemiddelde verhoogde (bloed)druk in de longslagaders van > 25 mm Hg in rust of > 30 mm Hg tijdens inspanning. De gemiddelde druk in een normale longslagader is 14 mm Hg. Doordat bij pulmonale hypertensie de bloeddruk in de bloedvaten stijgt, krijgt het hart steeds meer moeite om het bloed door de longen te pompen. De rechter hartkamer vergroot zich. PAH gaat gepaard met structurele en functionele veranderingen in endotheelcellen, gladde spiercellen en fibroblasten van pulmonale vaten (vasculaire remodelering) en de rechterventrikel van het hart. Het evenwicht tussen de verschillende bloedvatvernauwende stoffen (waaronder endotheline-1) en bloedvatverwijdende stoffen in de longslagader zijn verstoord. In het algemeen is PAH bij kinderen vergelijkbaar met PAH bij volwassenen, zelfs als de longen nog in ontwikkeling zijn bij opgroeiende kinderen. De meest voorkomende vormen van PAH bij kinderen zijn idiopathische (primaire) PAH, familiäre PAH en PAH geassocieerd met congenitale hartafwijkingen. Persistierende pulmonale hypertensie van de pasgeborene is ook geclassificeerd als PAH.^{1,2}

Symptomen. De symptomen van pulmonale arteriële hypertensie komen voornamelijk voort uit hartfalen en zijn dyspneu en/of vermoeidheid, pijn op de borst, duizeligheid en soms flauwvallen.

Ernst. Aangezien PAH is verbonden met hartfalen wordt de ernst van PAH aangegeven door middel van de NYHA- of WHO-classificatie. Afhankelijk van de ernst kunnen 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. Idiopathische pulmonale

arteriële hypertensie is lastig vast te stellen en de ziekte wordt vaak pas ontdekt wanneer sprake is van een NYHA- of WHO-klasse III. Een van de problemen met PAH op de kinderleeftijd ten opzichte van volwassenen is dat het nog moeilijker is om de ernst van de ziekte vast te stellen. Hierbij helpt hartkatheterisatie van het rechter hart vaak niet.³ Idiopathische PAH bij volwassenen betreft vaak relatief jonge patiënten (35–45 j.).⁴ 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.⁵

Prevalentie/incidentie. Pulmonale arteriële hypertensie is zeldzaam bij kinderen. De exacte incidentie en prevalentie in kinderen is niet bekend (ESC guidelines). In Nederland zijn tussen 1993 en 2007 63 kinderen met PAH doorverwezen naar het landelijk expertise centrum voor kinderen in Groningen (UMCG).

Behandeling. De behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen is symptomatisch en gebaseerd op het gebruik van anticoagulantia, calciumantagonisten, digoxine, diuretica en/of zuurstofsuppletie. De keuze voor een bepaald middel of combinatie van middelen hangt af van het type pulmonale arteriële hypertensie. Vrijwel altijd in combinatie met de gebruikelijke therapie worden bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse (II)/III/IV ook specifiek voor de behandeling van PAH geregistreerde middelen gebruikt. In Nederland zijn drie endotheline-1-receptorantagonisten voor volwassenen beschikbaar (oraal bosentan, ambrisentan en sitaxentan), een fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmer (oraal sildenafil), drie prostacycline-analoga (intraveneus epoprostenol, subcutaan treprostinil, en iloprost inhalatievloeistof).⁴ Voor de behandeling van kinderen met pulmonale arteriële hypertensie worden dezelfde middelen gebruikt die ook bij volwassenen worden gebruikt. Echter deze medicijnen zijn niet geregistreerd voor de behandeling van PAH in kinderen.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

De gebruikelijke orale behandeling bij kinderen met PAH is bosentan, ambrisentan en/of sildenafil (ESC richtlijn 2009).¹ Van ambrisentan zijn geen studies bij kinderen met PAH beschikbaar. Voor sildenafil wordt de effectiviteit en juiste dosering onderzocht bij kinderen, maar de gegevens zijn nog niet beschikbaar (ESC richtlijn). Ook al is het onvoldoende onderzocht, een toenemend aantal kinderen wordt behandeld met combinatietherapie van bijvoorbeeld bosentan en sildenafil (ESC richtlijn).

Omdat in Amerika de indicaties van een aantal specifieke geneesmiddelen niet overeenkomt met die in Nederland, wordt de Amerikaanse richtlijn in dit rapport buiten beschouwing gelaten. In de Nederlandse richtlijnen, Boonstra et al. 2004,⁶ die nog niet zijn aangepast aan de laatste ontwikkelingen, wordt vermeld dat de principes voor analyse en behandeling gelijk zijn voor volwassenen en kinderen en dat bij kinderen een grotere vasoreactiviteit mag worden verwacht getuige pathologische en klinische data.^{6,7} Verder wordt in deze richtlijn vermeld dat, in tegenstelling tot volwassenen, meer kinderen met chronische orale vaatverwijdende therapie kunnen worden behandeld.⁶

Van bosentan filmomhulde tabletten is geen specifieke dosering voor kinderen beschikbaar. De bosentan filmomhulde tabletten voor volwassenen van 62,5 mg hebben geen breukgleuf, waardoor doseren bij kinderen niet goed mogelijk is.⁴ Volgens de 1B-tekst van bosentan is het niet waarschijnlijk dat het verhogen van de doses bosentan boven 2 mg/kg effectiever is in kinderen. Indien kinderen met de filmomhulde tablet van 62,5 mg behandeld worden en daarmee boven de 2 mg/kg komen zou dit, volgens de 1B-tekst, alleen kunnen leiden tot meer bijwerkingen. Volgens de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) is het van belang pediatrie formuleringen te ontwikkelen om de juiste doseringen aan kinderen te kunnen geven.⁸ Bovendien geven zij aan dat het uitvoeren van placebogecontroleerde studies niet ethisch is in kinderen met PAH. In de ICH E11 richtlijn voor 'clinical investigation of medicinal Products in the pediatric population' wordt vermeld dat farmacokinetische studies in kinderen voldoende informatie geven om de juiste dosis voor kinderen te selecteren.⁹ Aangezien geen andere geregistreerde farmacologische behandeling beschikbaar is voor kinderen met PAH wordt in dit rapport aan de hand van twee farmacokinetische studies de therapeutische waarde bepaald van bosentan 32 mg dispergeerbare tablet ten opzichte van de filmomhulde tablet in kinderen van 2-12 jaar met PAH.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek

werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15 januari 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: bosentan, children, pediatric, pulmonary hypertension, PAH, ambrisentan, sitaxentan en sildenafil.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>Primaire en secundaire uitkomstmaten</i>
		<i>n</i>	<i>kenmerken</i>			
Barst, RJ 2003 (BREATHE-3) ¹⁰	Open label, farmacokinetisch onderzoek	19	Kinderen 3-15 jaar met PAH*, WHO klasse II/III	Filmomhulde tablet bosentan, dosis verdubbeld na 4 weken (voor doseringen zie tabel 4), gestratificeerd: lichaamsgewicht en epoprostenol gebruik	12 weken	<i>Primair:</i> Farmacokinetische parameters, <i>Secundair:</i> tolerantie en veiligheid, verschillende effectiviteitsparameters
Beghetti, M 2009 (FUTURE-1) ¹¹	Prospectief, open-label, farmacokinetisch onderzoek	36	Kinderen 2-11 jaar (9,5-42 kg) met PAH**, WHO klasse II/III	Eenarmig, nieuwe kinderformulering bosentan (dispergeerbare tablet): 2 mg/kg na 4 weken: 4 mg/kg (2x/dag)	12 weken	<i>Primair:</i> farmacokinetische parameters, <i>Secundair:</i> tolerantie en veiligheid

* primaire PAH of PAH gerelateerd aan congenitale hartafwijkingen

**idiopathische of familiale PAH

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
FUTURE-2 studie	Deze verlenging van FUTURE-1 is nog niet afgerond en de resultaten zijn niet gepubliceerd.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR bosentan, 3 juni 2009 ¹²	EMA, Londen
ESC/ERS guidelines ¹	European Heart Journal Advance Access 2007
Diagnostiek en behandeling van PAH, 2004 ⁶	Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van bosentan is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Farmacokinetiek. Om te onderzoeken of bosentan 32 mg dispergeerbare tablet geschikt is voor behandeling bij kinderen van 2-12 jaar, dient als eerste onderzocht te worden met welke dosering kinderen behandeld dienen te worden. Om deze reden wordt de farmacokinetiek van 2 mg/kg (2x/dag) bosentan in de volwassen formulering besproken in kinderen met PAH (BREATHE-3 studie Barst et al.).¹⁰ De uitkomstmaat is de blootstelling aan bosentan, gedefinieerd als AUC_t ('area under the plasma concentration time curve') uitgedrukt in ng · h/ml.

De blootstelling aan bosentan *dispergeerbare tablet 32 mg* in de dosering bij 4 mg/kg (2x/dag) in kinderen met PAH werd onderzocht in de FUTURE-1 en -2 studie. Vervolgens wordt berekend bij welke leeftijd en welk gewicht deze tablet geschikt is.

Werkzaamheid/Effectiviteit: Parameters voor de *werkzaamheid* zijn verbeteringen in de cardiopulmonale hemodynamiek, zoals gemiddelde druk in het rechter atrium, pulmonale arteriële bloeddruk, pulmonale vasculaire weerstand en cardiale index. Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de *effectiviteit* van een geneesmiddel vooral gemeten als de verbetering van de inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand, 6MWT) en het bereiken van een lagere WHO/NYHA-klasse (c.q. vermindering van de morbiditeit) en/of als de verbetering van de overleving (c.q. vermindering van de mortaliteit). De waarde van 6-minuten loopafstand is afhankelijk van een aantal variabelen. De CHMP heeft een richtlijn ontwikkeld voor klinisch onderzoek bij PAH mede omdat er behoefte is aan meer harde eindpunten, zoals 'tijd tot klinische verslechtering'.⁸ Bovendien is de bruikbaarheid van de 6-minuten loopafstand gelimiteerd bij kinderen jonger dan 7 jaar, omdat de 6-minuten loopafstand afhankelijk is van o.a. leeftijd, lengte, gewicht en motivatie.¹³

Evidentie

Barst et al. 2003 (BREATHE-3)¹⁰

De studie Barst et al. is opgezet om de farmacokinetiek, effectiviteit en veiligheid van bosentan in kinderen te onderzoeken. Bij deze studie werd gebruikt gemaakt van de volwassen formulering bosentan.

Kenmerken onderzoek: zie tabel 1.

Resultaten: *Farmacokinetiek:* De blootstelling (AUC) aan bosentan na 12 weken behandeling staan vermeld in tabel 4. De AUC_t verminderde in de tijd in de drie groepen met verschillend lichaamsgewicht en was bovendien minder dan 2 keer zo hoog nadat de begin dosering na 4 weken behandeling verdubbeld werd. .

Werkzaamheid/effectiviteitsparameters: Behandeling met bosentan resulteerde na 12 weken behandeling in een significante verbetering van de pulmonale vaatweerstand ($p < 0,05$) en pulmonale druk: de verandering van de pulmonale arteriële druk ten opzichte van baseline was -8,0 mm Hg ($p = 0,0003$). De cardiale index was niet significant verbeterd. De verbetering in hemodynamische parameters na 12 weken was vergelijkbaar met die van volwassen patiënten (historische vergelijking).¹⁴

Vijf kinderen verbeterden 1 NYHA klasse (26,3%), één kind verslechterde 1 NYHA klasse. De andere 13 kinderen bleven in dezelfde NYHA klasse. Veranderingen in de 6-minuten loopafstanden werden alleen gemeten bij kinderen van 8 jaar en ouder en waren op week 12 variabel en niet significant verschillend ten opzichte van de uitgangswaarde.

Beghetti et al. 2009 (FUTURE-1)¹¹

Aangezien de bosentan plasma concentraties in kinderen in de studie van Barst et al. lager waren dan de gemeten plasma concentraties in volwassenen, is in de FUTURE-1 studie een dosering van 4 mg/kg bosentan gekozen om te proberen vergelijkbare plasmaconcentraties in kinderen en volwassenen te verkrijgen.

Kenmerken onderzoek: zie tabel 1.

Resultaten (tabel 4): *Farmacokinetiek:* Bosentan plasmaconcentraties in kinderen waren lager dan in volwassenen ondanks verdubbeling van de medicatie van 2 naar 4 mg/kg (historische vergelijking, zie tabel 4).

Effectiviteitsparameter: Na 12 weken behandeling bleef de NYHA/WHO klasse stabiel in de meerderheid van de patiënten: 20 van de 23 patiënten uit WHO klasse II bleven stabiel: één patiënt verslechterde en twee kinderen toonden verbetering naar WHO klasse I. Van de 12 patiënten die aan het begin een diagnose klasse III hadden toonden 3 een verbetering naar WHO klasse II, de overige 9 patiënten bleven in klasse III. De WHO klasse bleef bij de meeste patiënten ook stabiel in de FUTURE-2 studie, de nog voortdurende verlenging van de FUTURE-1 (EPAR bosentan).⁹ Hemodynamische parameters zijn niet gemeten in de FUTURE-1 studie.

Tabel 4. Farmacokinetiek van bosentan in kinderen met PAH (BREATHE-3 en FUTURE-1) en volwassenen met PAH (AC-052-357)

Studie	Patiënten	n	Dosering in de studie	AUC (ng · h/ml)*
BREATHE-3 Barst et al. ¹⁰	Kinderen 10 - 20 kg	6	31,25 mg (1,9 mg/kg) 2x/dag	3.496
	Kinderen > 20 - 40 kg	6	62,5 mg (2,1 mg/kg) 2x/dag	5.428
	Kinderen > 40 kg	6	125 mg (2,7 mg/kg) 2x/dag	6.124
FUTURE-1 Beghetti et al. ¹¹	Kinderen (hele groep)	35	4 mg/kg (2x/dag)	4.383
	Kinderen (subgroep)**	11	2 mg/kg (2x/dag)	3.577
	Kinderen (subgroep)**	11	4 mg/kg (2x/dag)	3.371
AC-052-357 studie ^{15,16}	Volwassenen	11	125 mg 2x/dag (bij 70 kg~1,8 mg/kg)	8.149

* De gegevens van AUC geven het geometrische gemiddelde aan.

** In FUTURE-1 werd bij een subgroep van 11 patiënten twee PK assessments uitgevoerd in plaatst van één, bij resp. 2 en 4 mg/kg (protocol amendement 2)

Extrapolatie. Dosering bij kinderen. In de studie FUTURE-1 werd geconcludeerd dat er een blootstellingplateau werd bereikt in kinderen bij een dosering van 2 mg/kg twee maal per dag. De AUC waarde bleef gelijk bij verdubbeling van de dosering van 2 naar 4 mg/kg, zie tabel 4. Een verklaring hiervoor werd niet duidelijk aangegeven in het artikel van Beghetti et al.¹¹ Wel werd geconcludeerd dat 2 mg/kg (2x/dag) de aanbevolen dosering is voor kinderen met PAH. Voor de behandeling van kinderen met pulmonale arteriële hypertensie worden op dit moment bij kinderen dezelfde middelen gebruikt die ook bij volwassenen worden gebruikt. Echter, de tabletten bosentan voor volwassenen van 62,5 mg hebben geen breukgleuf, waardoor doseren bij kinderen niet goed mogelijk is.⁴ Volgens de 1B-tekst van bosentan is het niet waarschijnlijk dat het verhogen van de doses bosentan boven 2 mg/kg effectiever is in kinderen. Indien kinderen met de filmomhulde tablet van 62,5 mg behandeld worden en daarmee boven de 2 mg/kg komen zou dit, volgens de 1B-tekst, alleen kunnen leiden tot meer bijwerkingen. Indien de dosis bij kinderen niet hoger dan 2 mg/kg (2x/dag) is, kan berekend worden dat de volwassen tablet van 62,5 mg wel toegepast kan worden bij kinderen > 30 kg (62,5 mg bij kinderen van 30 kg komt overeen met 2,1 mg/kg; bij 40 kg: 1,6 mg/kg). Om deze reden komt de dispergeerbare tablet van 32 mg met name in aanmerking voor kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager. Grofweg komt dit, volgens de aangepaste schaal van Denekamp¹⁷ overeen met een leeftijd van 9 jaar.

Werkzaamheid/effectiviteit. In de FUTURE studies bleef de NYHA klasse stabiel in kinderen met PAH, wat gunstig is in deze progressieve ziekte, BREATHE-3 en FUTURE-1 zijn beide farmacokinetische studies. Er zijn geen primaire effectiviteitsstudies gedaan met de dispergeerbare tablet bij kinderen met PAH. Bovendien zijn de studies open-label, niet gecontroleerde studies; er is geen placebo arm, het aantal patiënten is klein en het zijn geen homogene groepen. Er kunnen daardoor geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid en effectiviteit van 2 mg/kg (2x/dag) bosentan in kinderen met PAH. De effectiviteit van bosentan in de volwassen formulering is onderzocht in verschillende prospectieve en retrospectieve studies in kinderen met PAH variërend in patiëntenaantallen, dosering (2 mg/kg en 4 mg/kg) en opzet van de studie. In het overzichts artikel van Beghetti et al,¹⁸ waarin deze studies besproken worden, zijn bij behandeling met bosentan verbeteringen in hemodynamische parameters en WHO klasse gevonden in kinderen met PAH en wordt gesuggereerd dat de resultaten verkregen in volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen. Ook in de Europese en Nederlandse richtlijnen wordt aangegeven dat in het algemeen PAH bij kinderen vergelijkbaar is met PAH bij volwassenen.

Conclusie. Uit farmacokinetische studies in kinderen met PAH komt naar voren dat indien de dosis bosentan wordt verhoogd boven de 2 mg/kg (2x/dag) de plasmaconcentraties bosentan niet verder werden verhoogd. Bij een dosering van 2 mg/kg werd een blootstellingplateau bereikt. Op basis van deze farmacokinetische resultaten is het niet waarschijnlijk dat hogere doses effectiever zijn in kinderen. Uitgaande van een dosis van 2 mg/kg kan berekend worden dat kinderen met een lichaamsgewicht groter dan 30 kg uitkomen met de volwassen formulering, de filmomhulde tablet van 62,5 mg. De dispergeerbare tablet van 32 mg komt in aanmerking voor kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Vanwege de methodologische beperkingen van de BREATHE en FUTURE studies kunnen uit deze studies geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid en effectiviteit van 2 mg/kg (2x/dag) bosentan in kinderen met PAH. Wel is het aannemelijk dat de resultaten verkregen in volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van bosentan in PAH

	1B-tekst bosentan PAH	BREATHE-3 studie kinderen met PAH	FUTURE-1 studie dispergeerbare tablet in kinderen met PAH
	n = 295	n = 18	n = 35
Zeer vaak	hoofdpijn afwijkende leverfunctietesten oedeem en vochtretentie palpitaties	hoofdpijn afwijkende leverfunctietesten blozen	Infecties Buikpijn/buikklachten
Vaak	blozen infecties buikklachten pijn op de borst hypotensie syncope artralgie	oedeem	hoofdpijn blozen vermoeidheid pijn op de borst

Evidentie. De bijwerkingen die in studies bij patiënten met PAH zeer vaak en vaak gemeld zijn staan in tabel 5.

In de BREATHE-3 studie ontwikkelden 2 kinderen een ernstige bijwerking: Eén patiënt: tachycardie, hypertensie, tremor en duizeligheid en de andere patiënt een sterk verhoogde ALT waarde. Deze laatste patiënt staakte de behandeling. Een derde patiënt had op week 12 een verhoging van de ALT waarde met meer dan driemaal de bovengrens van normaal. De waardes daalden na stoppen van de behandeling.

In de FUTURE-1 studie staakten twee patiënten de behandeling: Eén patiënt vanwege een 'slechte' smaak van de tablet. De ander patiënt overleed aan rechter ventrikel falen. De onderzoeker was van mening dat deze bijwerking niet gerelateerd was aan de studiemedicatie. Nog drie andere kinderen ontwikkelden ernstige bijwerkingen: bacteriële infectie na een geplande adenoïdectomie; verslechtering van PAH; en één patiënt met hoest, vermoeidheid en hypertensie.

In de FUTURE-1 studie zijn geen verhoogde leverenzymen gemeld.

In de FUTURE-2 studie, de nog voortdurende verlenging van FUTURE-1, zijn twee kinderen overleden. Eén aan rechterventrikel falen na Potts' anastomosis en één aan hartfalen.

In Europa is een postmarketing surveillance programma voor bosentan opgezet tussen mei 2002 en november 2004. Hierin zaten 146 patiënten van 2 -11 jaar. Verhoogde aminotransferase waarden werden gerapporteerd in 2,7% van de kinderen in vergelijking tot 7,8% in de groep van 12 jaar en ouder. Het aantal patiënten wat stopten met de medicatie was 18,9% in kinderen in vergelijking met 28,1% bij patiënten van 12 jaar en ouder. De hoofdoorzaak van het stoppen van bosentan bij kinderen was overlijden of ziekenhuisopname.¹⁹

Conclusie.

De meest voorkomende bijwerkingen van bosentan gemeld in de BREATHE-3 en FUTURE-1 studie bij kinderen met PAH komen overeen met de bijwerkingen gemeld in volwassen patiënten met PAH. De dispergeerbare tablet die onderzocht is in kinderen in de FUTURE-1 studie werd goed verdragen, echter deze studie betreft een open-label, eenarmige, 12-weeken durende studie bij 35 kinderen met idiopathische of familiäre PAH.

3c1 Ervaring

Bosentan is sinds november 2001 op de markt in de Verenigde Staten en sinds mei 2002 in Europa. Het totale aantal chronische patiënten (volwassenen en kinderen) behandeld met bosentan wordt geschat op 74.500. Pulmonale arteriële hypertensie is een zeldzame aandoening.

Conclusie. De ervaring van bosentan bij kinderen is beperkt. Slechts 35 kinderen hebben ervaring met de dispergeerbare tablet van 32 mg.

3c2 Toepasbaarheid

Het belangrijkste verschil in toepasbaarheid tussen bosentan dispergeerbare tablet en bosentan filmomhulde tablet is dat de dispergeerbare tablet alleen bij pediatrie patiënten is onderzocht en het gebruik van deze tablet beperkt dient te worden tot patiënten die de filmomhulde tabletten niet kunnen innemen (1B-tekst bosentan).

De belangrijkste punten bij de toepasbaarheid van bosentan bij kinderen staan hieronder vermeld. *Contra-indicaties:* Matig tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-pugh score B en C) en/of uitgangswaarden van lever aminotransferase hoger dan driemaal de bovengrens van normaal. Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A vanwege een klinisch belangrijke verhoging van de plasmaspiegel van bosentan.

Specifieke groepen: Er is beperkte klinische ervaring met pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar.

Interacties: Omdat bosentan door de leverenzymen van CYP2C9 en CYP3A4 wordt gemetaboliseerd en zelf ook deze enzymen induceert, zijn theoretisch verschillende geneesmiddelinteracties mogelijk. Gezien de categorie patiënten waar het hier om gaat, zal het risico van klinisch relevante interacties in de praktijk waarschijnlijk meevallen.

Conclusie. Bosentan is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen en verhoogde leveraminotransferase. Er is beperkte klinische ervaring met kinderen jonger dan 2 jaar. De dispergeerbare tablet is alleen bij pediatrische patiënten onderzocht.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 6. Gebruiksgemak van bosentan filmomhulde tablet en dispergeerbare tablet

	Bosentan volwassen formulering	Bosentan dispergeerbare tablet 32 mg	relevant verschil
toedieningswijze	- tabletten van 62,5 mg zonder breukgleuf	- tablet met in vieren delende breeklijnen - tablet in water op te lossen tot vloeibaar geneesmiddel - zoete smaak van tablet	ja

De dispergeerbare tablet wordt gekarakteriseerd door in vieren delende breeklijnen, waardoor het mogelijk is de tablet te breken in 4 gelijke delen van 8 mg. Om inname te vergemakkelijken kan de tablet (of een deel ervan) worden opgelost in water op een lepel of in een glas. Een 'tuttifrutti smaak' en zoetmakers zijn toegevoegd om de acceptatie van de medicatie door kinderen te vergemakkelijken.

Conclusie. Van bosentan filmomhulde tabletten is geen specifieke dosering voor kinderen beschikbaar. De dispergeerbare tablet 32 mg kan in 4 delen gebroken worden, is oplosbaar in water en daardoor makkelijk in te nemen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bosentan dispergeerbare tablet 32 mg heeft een therapeutisch meerwaarde voor kinderen die niet uitkomen met de filmomhulde tabletten. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar. Er is geen klinische ervaring met de dispergeerbare tablet bij kinderen jonger dan 2 jaar.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

"De in het kader van de FUTURE-studies uitgevoerde analyses, waren gericht op de beoordeling van farmacokinetiek (primair eindpunt), veiligheid (secundair eindpunt), en effectiviteit (secundair eindpunt) van de dispergeerbare kindermedicatie van bosentan bij patiënten van 2 tot 12 jaar met PAH. De waargenomen korte- en lange termijnvoordelen van behandeling van pediatrische patiënten met de dispergeerbare kinderformulatie van bosentan wegen duidelijk op tegen de bekende en beheersbare veiligheidsrisico's van het middel als mede de kosten van de behandeling, waardoor bosentan een belangrijke therapeutische meerwaarde heeft."

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Uit farmacokinetische studies in kinderen met PAH komt naar voren dat plasmaconcentraties bosentan niet verder worden verhoogd door de dosis bosentan verder te verhogen dan tot 2 mg/kg (2x/dag). Op basis van deze farmacokinetische resultaten is het niet waarschijnlijk dat hogere doses effectiever zijn in kinderen. Indien kinderen met de filmomhulde tablet van 62,5 mg behandeld worden en daarmee boven de 2 mg/kg komen zou dit alleen kunnen leiden tot meer

bijwerkingen. Vanwege de methodologische beperkingen van deze BREATHE en FUTURE studies kunnen geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid en effectiviteit van 2 mg/kg (2x/dag) bosentan in kinderen met PAH. De meest voorkomende bijwerkingen van bosentan gemeld in de BREATHE-3 en FUTURE-1 studie bij kinderen met PAH komen overeen met de bijwerkingen gemeld in volwassen patiënten met PAH. Van bosentan filmomhulde tabletten is voor kinderen geen specifieke dosering beschikbaar. De dispergeerbare tablet 32 mg kan in 4 delen gebroken worden, is oplosbaar in water en daardoor makkelijk in te nemen.

5. Literatuur

1. Galie et al. Guidelines in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The taskforce for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ESC). The European Society of Cardiology 2009
2. De Wolf, D, 2009. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. Eur. J. Pediatr. 168:515-222.
3. www.pha-nl.nl, kinderen met PH
4. Farmacotherapeutisch Kompas 2010
5. D'Alonzo, G.E., Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results form a national prospective registry. Ann. Intern. Med. 1991, 115: 343-349.
6. Boonstra et al. Diagnostiek en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, vastgesteld op de ledenvergadering van 10 oktober 2003.
7. Barst RJ, Maislin G, and Fishman AP, Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. Circulation 1999, 99:1197-1208.
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary hypertension, including concept paper on the need for the developmetn of a pediatric addendum. EMEA, London, 2009. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/56695407en.pdf>
9. ICH E11 richtlijn voor clinical investigation of medicinal Products in the pediatric population, 20 juli 2000
10. Barst, RJG, Ivy, D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol. Ther. 2003, 73:372-382.
11. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. Br J Clin Pharmacol. 2009 Dec;68(6):948-55.
12. EPAR bosentan, 3 juni 200
13. Gerofano RP and Barst RJ. Exercise testing in Children with primary pulmonaryhypertension. Pediatric. Cardiol. 1999, 20: 61-64.
14. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension a randomised placebo-controlled study. Lancet 2001;358:1119-23.
15. Final Study rapport AC-053-357 studie: Multicenter, open-labe, single arm, safety study of bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. August 19, 2002
16. Dingemans J and P.L. van Giersbergen. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. Clin. Phgarmacokinet. 2004 43: 1089-1115
17. Schirm E, van Buuren S en Tobi H. Aangepaste Denekampschaal voor dosering bij kinderen. Recente groeicijfers, en voor jongens en meisjes apart. Parm. Weekblad. 2003, 138: 831-833.
18. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary Arterial Hypertension. 2009 Curr. Vasc. Pharmacol. 7: 225-233.
19. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results form the European Postmarketing Surveillance Program. 2008, Pediatric, Res. 64: 200-204.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 maart 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5L100 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen excl. BTW (Z-index, Taxe december 2009)

	Filmomhuldetablet 62,5 mg	Dispergeerbare tablet 32 mg
prijs	€ 1847 voor 56 tabletten	€ 2676 voor 56 tabletten*
kosten per 28 dagen	€ 1773 bij 30 kg lichaamsgewicht	€ 5018 bij 30 kg lichaamsgewicht

* bedrag opgegeven door fabrikant

CFH-advies

Bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie dient vanwege beperkte ervaring het gebruik van dispergeerbare tabletten beperkt te worden tot patiënten die niet uitkomen met de filmomhulde tablet. Dit zijn kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg of lager (wat grofweg overeenkomt met een leeftijd van ≤ 9 jaar). Er is geen klinische ervaring met de dispergeerbare tablet bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Kostenconsequentieraming van opname van bosentan (Tracleer®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Bosentan is als weesgeneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van pulmonaire arteriële hypertensie (PAH). De fabrikant van bosentan heeft opname van bosentan in de vorm van een dispergeerbare tablet aangevraagd voor de behandeling van PAH bij kinderen van 2-12 jaar.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

In Nederland worden kinderen met PAH doorverwezen naar het UMC Groningen (UMCG). Tussen 1993 en 2007 zijn 63 kinderen met PAH doorverwezen naar het UMCG¹. Dit komt neer op gemiddeld 4,5 incidentie patiënten per jaar. Uit de GIP-databank blijkt dat in 2008 reeds 16 prevalentie patiënten jonger dan 14 jaar behandeld zijn met bosentan (filmomhulde tablet)². De fabrikant geeft aan dat er op dit moment per jaar 20 kinderen tussen 2 en 12 jaar behandeld worden met bosentan (oraal en intraveneus). De fabrikant verwacht dat drie jaar na opname 30 patiënten per jaar met bosentan dispergeerbare tablet behandeld zullen worden. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat 20 -30 patiënten per jaar behandeld worden met bosentan.

Dosering en duur van gebruik

De dosering van bosentan bij kinderen is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Kinderen worden behandeld met 4mg/kg bosentan per dag (2 x 2mg/kg) . De kinderen met PAH die doorverwezen werden naar het UMCG waren gemiddeld 6 jaar oud. Het gemiddeld gewicht van de prevalentie patiënten jonger dan 12 jaar is niet bekend. De maximale dosering bedraagt volgens de fabrikant 2 x 120 mg, dus 240 mg per dag. Op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht van kinderen in de leeftijd van 6 - 12 jaar wordt uitgegaan van een gemiddeld gewicht van 30 kg ³. Hieruit volgt een gemiddelde dagelijkse dosis van 120 mg/ dag. Omdat de huidige gebruikers van bosentan < 14 jaar gemiddeld 70 mg per dag gebruiken² wordt in een scenario analyse ook met deze dosering gerekend.

Vanwege de chronische aard van PAH wordt ervan uitgegaan dat patiënten bosentan gedurende het hele jaar gebruiken.

Kosten

De AIP van bosentan dispergeerbare tablet bedraagt € 2676 voor een verpakking van 56 tabletten à 32 mg. Uitgaande van een dosering van 120 mg per dag bedragen de gemiddelde jaarlijkse kosten inclusief clawback, receptregelvergoeding en BTW per patiënt € 68 932 per jaar. Bij een dosering van 70 mg per dag bedragen de kosten € 39 782 per patiënt per jaar.

Substitutie

Aangezien 16 kinderen nu al behandeld worden met bosentan (filmomhulde tablet) treden daardoor gedeeltelijk besparingen op. Voor een inschatting van deze besparingen is ervan uitgegaan dat alle 16 kinderen < 14 jaar die nu de filmomhulde tablet gebruiken, zouden overstappen naar bosentan dispergeerbare tablet. Het is mogelijk dat hierbij ook patiënten van 12-14 meegenomen zijn die in principe niet in aanmerking komen voor bosentan dispergeerbare tablet. Voor beide toedieningsvormen is daarbij uitgegaan van dezelfde dosering. De kosten van bosentan filmomhulde tablet bedragen bij een dagelijkse dosering van 120 mg € 25.000 per jaar, en bij een dagelijkse dosering van 70mg per dag € 15.000 per jaar.

3. Kostenconsequentieraming

Tabel 1 geeft een overzicht van de te verwachten kosten op basis van de boven beschreven uitgangspunten weer. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 30 kg en een dosering van 120 mg per dag zullen de meerkosten tussen € 977.000 en €1.666000 per jaar bedragen.

Tabel 1	kosten per jaar		besparingen door substitutie van de filmomhulde tablet	meerkosten per jaar	
	20	30		20	30
aantal patiënten	20	30	16	20	30
120 mg per dag	€ 1.379.000	€ 2.068.000	€ 402.000	€ 977.000	€ 1.666.000
70 mg per dag	€ 796.000	€ 1.193.000	€ 241.000	€ 554.000	€ 952.000

4. Conclusies

Opname van bosentan dispergeerbare tablet op lijst 1B van het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget, die drie jaar na marktintroductie kunnen oplopen tot € 1,7 miljoen per jaar.

5. Referenties

¹ van Loon RL, Roofthoofdt MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Blom NA, Backx A, Berger RM. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr.* 2009 Aug;155(2):176-82.e1.

² Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2009 - Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code C02KX01 : Bosentan in 2008. www.gip databank.nl

³ Fredriks et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Source: Pediatric research* 2000 vol:47 iss:3 pg:316 -323