

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 januari 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2980961

Datum
7 mei 2010

Ons kenmerk
ZA/2010058584

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
GVS beoordeling sildenafil (Revatio®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 12 januari 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren over een nieuwe indicatie van sildenafil (Revatio®), namelijk pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Sildenafil heeft de status van weesgeneesmiddel. Sildenafil is beschikbaar als een tablet 20 mg.

Sinds 2006 (CFH-rapport 06/04) is sildenafil geplaatst op bijlage 1B en komt alleen voor vergoeding in aanmerking indien voldaan wordt aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2. Dit betekent dat sildenafil momenteel uitsluitend vergoed wordt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse III.

Over de toepassing van sildenafil bij PAH WHO klasse II is het oordeel dat sildenafil een gelijke therapeutische waarde heeft als ambrisentan en bosentan.

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

Uitbreiding van de voorwaarden van sildenafil op bijlage 2 met de indicatie PAH WHO klasse II zal leiden tot besparingen die afhankelijk van het aantal patiënten en de marktpenetratie geschat worden op ca. €2,7 miljoen per jaar.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport sildenafil (Revatio®) bij de indicatie 'pulmonale arteriële hypertensie NYHA/WHO klasse II'

Geneesmiddel sildenafil (Revatio®) tablet 20 mg

Geregistreeerde indicatie. "Behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte."

Dosering. Oraal 20 mg driemaal daags.

Werkingsmechanisme. Sildenafil is een selectieve remmer van het fosfodiesterase type 5 (PDE-5) dat de afbraak van cyclisch-guanosinemonofosfaat (cGMP) remt. In het pulmonale vaatstelsel zorgt cGMP voor relaxatie van de gladde spiercellen van de longvaten met als gevolg vasodilatatie van het pulmonale vaatbed en in mindere mate van de systemische circulatie.

Bijzonderheden. Sildenafil is geregistreerd als weesgeneesmiddel. Sildenafil is in 2006 beoordeeld voor PAH WHO klasse III. De beoordeling in dit rapport betreft WHO klasse II. Sildenafil is ook geregistreerd voor de behandeling van erectiestoornissen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Sildenafil geeft op basis van een subgroep analyse bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II een verbetering van de inspanningstolerantie en pulmonale arteriële bloeddruk ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijkingen van deze gegevens met de resultaten van de EARLY studie van bosentan en met een subgroep analyse van de fase 3 studies van ambrisentan lijkt de effectiviteit vergelijkbaar tussen sildenafil en de endotheline-1-receptorantagonisten bij WHO klasse II. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan sildenafil en ambrisentan. In de Europese richtlijn (ESC) wordt ambrisentan, bosentan of sildenafil aanbevolen als eerste keus behandeling bij PAH klasse II.

Ongunstige effecten. Bij sildenafil in doseringen tot 80 mg 3x/dag komen hoofdpijn, blozen, diarree, dyspepsie en pijn in de armen/benen zeer vaak voor. De ernst van deze bijwerkingen is meestal licht tot matig. Vooral door de afwezigheid van de dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen die met het gebruik van bosentan en ambrisentan samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van sildenafil gunstiger dan die van bosentan en ambrisentan.

Ervaring. Met bosentan is de meeste ervaring opgedaan bij pulmonale arteriële hypertensie. De ervaring met sildenafil is ruim en de ervaring met ambrisentan beperkt.

Toepasbaarheid. Sildenafil mag niet in combinatie met NO-donoren, nitraten, sterke remmers van het enzym CYP3A4 en bij visusverlies in één oog worden gebruikt. Sildenafil wordt in de lever voornamelijk omgezet door het enzym CYP3A4. Bij remmers en inductoren van CYP3A4, waaronder bosentan, is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdige toediening. In tegenstelling tot ambrisentan en bosentan is bij het gebruik van sildenafil een regelmatige controle van de leverfunctie en van het hemoglobinegehalte niet noodzakelijk. Van bosentan zijn er meer gegevens van gebruik bij kinderen beschikbaar.

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

Eindconclusie. Bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II heeft sildenafil een gelijke therapeutische waarde als ambrisentan en bosentan.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. 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. Het evenwicht tussen de verschillende bloedvatvernauwende stoffen (waaronder endotheline-1) en bloedvatverwijdende stoffen in de longslagader zijn verstoord. Een vorm van chronische pulmonale hypertensie is *pulmonale arteriële hypertensie (PAH)*.

PAH wordt gedefinieerd als een gemiddelde verhoogde (bloed)druk in de longslagaders van > 25 mmHg in rust of > 30 mmHg tijdens inspanning. De gemiddelde druk in een normale longslagader is 14 mmHg. 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.

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).^{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 WHO-(voorheen NYHA) classificatie. Afhankelijk van de ernst kunnen symptomen optreden bij normale lichamelijke inspanning (WHO-klasse II), bij minimale lichamelijke inspanning (WHO-klasse III) of in rust (WHO-klasse IV). Bij de zeer ernstig zieke patiënten (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 WHO-klasse III. Het betreft vaak relatief jonge patiënten (35–45 jaar).^{2,3} 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.⁴ Indien geneesmiddelen onvoldoende effectief zijn, komt alleen nog een longtransplantatie in aanmerking (eventueel na een atriale septostomie).¹

Prevalentie/incidentie. Pulmonale arteriële hypertensie is zeldzaam. De incidentie van PAH onder volwassenen is op basis van Frans onderzoek 2,4 per 1 miljoen inwoners per jaar. Waarbij 24% van de patiënten op het moment van diagnose pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse II hebben.⁵

Behandeling. De behandeling van pulmonale arteriële hypertensie 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.^{2,6} 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).²

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

In dit rapport wordt sildenafil bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II onderzocht. In Nederland is ambrisentan voor de indicatie WHO klasse II geregistreerd en bij bosentan staat bij de indicatie vermeld dat bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II verscheidene verbeteringen zijn geconstateerd. Volgens het farmacotherapeutisch

kompas is bosentan bij WHO klasse II beter onderzocht dan ambrisentan.² Sitaxentan, epoprostenol, treprostinil en iloprost zijn niet geregistreerd bij PAH WHO klasse II. De behandeling van pulmonale hypertensie is de laatste jaren sterk in beweging vanwege het op de markt verschijnen van een aantal nieuwe specifieke geneesmiddelen. In 2007 is een update van de Amerikaanse richtlijn⁷ verschenen en eind 2009 is de Europese richtlijn bijgewerkt (ESC richtlijn)¹, de Nederlandse richtlijn is dat nog niet.⁶ 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. In de Europese richtlijn wordt ambrisentan, bosentan of sildenafil aanbevolen als eerste keus behandeling bij PAH klasse II.¹ 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.⁸ Gezien de hierboven genoemde richtlijnen en geregistreerde indicaties wordt in dit rapport oraal sildenafil vergeleken met de orale endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en ambrisentan bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, het EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 2 en 15 maart 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: sildenafil, (mildly) pulmonary hypertension, ambrisentan en bosentan. Voor ambrisentan werd de ARIES 1 en 2 studie van Galiè et al. 2008⁹ gevonden en voor bosentan de EARLY studie van Galiè et al. 2008¹⁰ bij patiënten met PAH WHO klasse II. 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

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur (weken)	Primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Galiè et al. 2005 ¹¹ (SUPER-1)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek	278	Patiënten met PAH*, WHO klasse II (39%) en WHO klasse III (58%)	Sildenafil 20, 40 of 80 mg 3x/dag en placebo	12 weken	<i>Primair:</i> Verandering in 6MWD t.o.v. uitgangswaarde <i>Secundair:</i> o.a. tijd tot klinische verslechtering, verschil in PAP en WHO classificatie
Galiè et al. 2008 ⁹ (ARIES 1 + 2)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoeken: ARIES-1	202	Patiënten met PAH**, WHO klasse II (30%) en WHO klasse III (60%)	Ambrisentan 5 en 10 mg 1x/dag en placebo	12 weken	<i>Primair:</i> Verandering in 6MWD t.o.v. uitgangswaarde <i>Secundair:</i> o.a. tijd tot klinische verslechtering, verschil in PAP en WHO classificatie
	ARIES-2	192	WHO klasse II (40-50%) en WHO klasse III (50%)	Ambrisentan 2,5 en 5 mg 1x/dag en placebo	12 weken	idem
Galiè et al. 2008 ¹⁰ (EARLY)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek	185	Patiënten met PAH*** WHO II ≥ 12 jaar, 6MWD van 150-450 m,	Bosentan 62,5 mg, na 4 weken 125mg vs placebo	26 weken	<i>Primair:</i> verbeteringen in hemodynamische parameters <i>Co-primair:</i> Verandering in 6MWD t.o.v. uitgangswaarde, verschil in PAP <i>Secundair:</i> o.a. tijd tot klinische verslechtering en verschil in WHO

PAP = pulmonale arteriële druk

* **Sildenafil studie:** idiopathische PAH (63%), PAH geassocieerd met bindweefselziekte (30%) en PAH na een chirurgische correctie van en aangeboren hartafwijking (7%).

** **Ambrisentan studies:** idiopathische PAH (61-66%), PAH gerelateerd aan bindweefselziekte (28-34%), Hiv-infectie (2-5%) of het gebruik van eetlustremmende geneesmiddelen (0-3%).

*** **Bosentan studie:** idiopathische PAH (58-63%), PAH geassocieerd met bindweefselziekte (16-19%), pulmonale arteriële hypertensie tengevolge van een congenitale hartziekte (17%) en PAH tengevolge van HIV infectie (5%)

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR sildenafil, 7 juli 2009 ¹²	EMA, Londen
EPAR ambrisentan, 2008 ¹³	EMA, Londen
EPAR bosentan PAH WHO II, 2008 ¹⁴	EMA, Londen
ESC/ERS guidelines ¹	European Heart Journal, Advance Access 2009
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 sildenafil is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de *werkzaamheid* van een geneesmiddel beoordeeld aan de hand van verbeteringen in hemodynamische parameters zoals gemiddelde druk in het rechteratrium, pulmonale arteriële bloeddruk, pulmonale vaatweerstand, gemiddelde pulmonale-capillaire wiggendruk, cardiale index, en de veneuze zuurstofsaturatie. Volgens de aangepaste EMA-richtlijnen voor de behandeling van PAH behoren deze hemodynamische parameters, samen met de Kwaliteit van Leven metingen, tot de secundaire uitkomstmaten.¹⁵

Effectiviteit: De recent aangepaste EMA richtlijnen geven aan dat de verbetering van de inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand, 6MWD) en de 'tijd tot klinische verslechtering' tot de primaire uitkomstmaten behoren, naast de mortaliteit. De definitie van de uitkomstmaat 'tijd tot klinische verslechtering' kan variëren door de ernst en etiologie van de ziekte (EMA richtlijn).¹⁵

Onderzoeken, verklaring heranalyse. Sildenafil is geregistreerd voor PAH WHO klasse II op basis van een heranalyse van de gegevens van de studie van Galiè et al. Er zijn geen aanvullende onderzoeken uitgevoerd. In het onderzoek van Galiè et al.¹¹ zijn patiënten geïnccludeerd met zowel WHO klasse II als III en deze studie was in 2005 de basis voor registratie van pulmonale arteriële hypertensie klasse III. In het EPAR voor de registratie van WHO klasse III werd geconcludeerd dat voornamelijk ernstige WHO klasse II patiënten in het onderzoek van Galiè et al. niet representatief waren voor de klinische praktijk.¹⁶ Dit was gebaseerd op het primaire eindpunt de 6-minuten loopafstand (6MWD) voor WHO klasse II. Ten tijde van de goedkeuring werd beredeneerd dat de 6MWD bij patiënten met PAH WHO II ongeveer 450 meter zou moeten bedragen, gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd door Miyamoto et al (2000).¹⁷ In de studie van Galiè et al. was de uitgangswaarde voor WHO II 379 m (\pm 60 m). In 2006 publiceerde Humbert et al.⁵ resultaten uit het Franse Nationale PAH Registry met een uitgangswaarde 6MWD van 415 m bij WHO klasse II.⁵ Uit deze resultaten kwam naar voren dat er een relatie bestond tussen de 6MWD en de WHO klasse in alle vormen van PAH. Mede op basis van deze gegevens werd in het EPAR van ambrisentan geconcludeerd dat de patiënten in WHO klasse II adequaat geclassificeerd waren en werd ambrisentan geregistreerd voor zowel klasse II als III op basis van subgroep analyses (EPAR ambrisentan).¹³ Deze registratie van WHO klasse II was gebaseerd op een aangetoond verschil tussen de klasse II en III groepen en aangetoonde effectiviteit in zowel WHO klasse II als WHO III. In dit rapport wordt de effectiviteit van de patiënten met PAH WHO klasse II vergeleken tussen de verschillende geregistreerde behandelingen sildenafil, ambrisentan en bosentan.

Evidentie

Sildenafil, Galiè et al. (SUPER-1)^{11,12}

Deze fase 3 studie was de basis voor de registratie van PAH WHO klasse III. Voor de registratie van WHO II is een heranalyse van de gegevens uitgevoerd, de WHO II en WHO III patiënten werden apart geanalyseerd. In het EPAR van sildenafil wordt deze heranalyse besproken.¹² In dit rapport zullen alleen de resultaten van de patiënten met WHO II besproken worden.

Kenmerken onderzoek. De kenmerken en uitkomstmaten van deze studie worden besproken in tabel 1. Bij patiënten met PAH WHO II en III werd sildenafil (20, 40 en 80 mg 3x/dag) of placebo toegevoegd aan een basisbehandeling met anticoagulantia, digoxine, calciumantagonisten (dihydropyridine of diltiazem), diuretica of zuurstof. Het gebruik van prostacyclines, endothelinereceptorantagonisten en arginine was niet toegestaan.

Resultaten zie tabel 3. **Primair eindpunt** De geregistreerde dosering van sildenafil voor PAH patiënten is 20 mg 3x/dag. Deze dosering geeft bij patiënten met PAH in de subgroep WHO II een significante verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo (zie tabel 3). **Secundaire eindpunten.** De secundaire eindpunten waren niet significant verschillend voor de subgroep van patiënten met PAH WHO klasse II bij de gebruikelijke dosering van 20 mg 3x/dag. In het EPAR wordt aangegeven dat het aantal patiënten met PAH WHO II te klein is om verschillen in 'tijd tot klinische verslechtering' te kunnen aantonen. In de gehele (alle doseringen sildenafil) subgroep van WHO klasse II was het verschil in pulmonale arteriële bloeddruk wel significant vergeleken met placebo (-3,9 mmHg, p=0.018).

In de **SUPER-2 studie** (n=207), de open label extensie studie van de SUPER-1 studie waarin met name de veiligheid werd onderzocht van sildenafil, werd aangegeven dat de verbeteringen in de 6-minutenloopafstand (6MWD) behouden bleven bij de met sildenafil behandelde PAH WHO II en III patiënten (EPAR sildenafil).¹² Na 36 maanden was de verandering in 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde 50 m voor patiënten met PAH WHO II. Van de patiënten die oorspronkelijk waren ingedeeld als PAH WHO II was bij 62% sprake van een verbetering of behoud van functionele klasse na 3 jaar sildenafil behandeling.¹² In het EPAR wordt vermeld dat de Kaplan-Meier schattingen van de jaarlijkse overleving voor PAH WHO II patiënten 99% (1 jr), 91% (2 jr), 84% (3 jr) waren en voor PAH WHO III patiënten resp. 94%, 90% en 81%.¹² In het EPAR wordt uit deze resultaten gesuggereerd dat, zoals verwacht, de patiënten met WHO klasse II een betere prognose hebben dan patiënten met WHO klasse III. Verder vermeldt het EPAR dat de overlevingsgegevens van sildenafil overeenkomen met de resultaten van ambrisentan.¹²

Tabel 3. Effecten van sildenafil 20, 40 en 80 mg 3x/dag vergeleken met placebo, bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II, na 12 weken behandeling (SUPER-1 studie).^{11,12}

Subgroep patiënten met PAH WHO klasse II (n=107)

Sildenafil	20 mg 3x/dag (n = 24)	40 mg 3x/dag (n = 23)	80mg 3x/dag (n = 28)
primaire uitkomstmaat*			
Δ 6MWD t.o.v. placebo	+49,2 m	+8,8 m	+50,0 m
p-waarde t.o.v. placebo (n=32)	<0.001	0.537	<0.001
secundaire uitkomstmaten			
Aantal patiënten met klinische verslechtering (%)	0/24 (0%)	1/23 (4,3%)	1/28 (3,6%)
Placebo: 1/32 (3,1%)			
Δ pulmonale arteriële bloeddruk	-3,2 mmHg	-2,7 mmHg	-5,4 mmHg
p-waarde t.o.v. placebo	0.118	0.218	<0.009

*De uitgangswaarde 6MWD voor de 107 patiënten met WHO klasse II was 379 ± 60 m

Ambrisentan, Galiè et al. (ARIES-1 en -2)^{9,13}

Kenmerken onderzoeken. De twee fase 3 onderzoeken waren vergelijkbaar van opzet (ARIES-1 en -2; zie tabel 1). Belangrijkste *exclusiecriteria* waren een serumwaarde van levertransaminases > 1,5 maal de bovenste limiet van normaal en gebruik van andere actieve behandelingen voor pulmonale arteriële hypertensie.

Resultaten (zie tabel 4) In deze publicatie van Galiè et al.⁹ worden geen aparte onderzoeksresultaten vermeld voor de subpopulatie van patiënten met WHO functionele klasse II.

Het EPAR van ambrisentan beschrijft kort welke subgroep analyses zijn uitgevoerd, maar geeft niet aan of dit vooraf geplande analyses waren.¹³ 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).

Bosentan, Galiè et al. 2008 (EARLY)¹⁰

In de EARLY studie werd bosentan onderzocht bij patiënten met alleen PAH WHO klasse II.

Kenmerken onderzoek. De kenmerken en uitkomstmaten van deze studie worden besproken in tabel 1. Ongeveer 15% van de patiënten gebruikten gelijktijdig sildenafil. 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.

Resultaten zie tabel 4. 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 ($p = 0,0285$).

Op basis van deze gegevens heeft de CHMP op 26 juni 2008 bosentan geregistreerd voor PAH WHO klasse II.

Voor bosentan zijn in de studie McLaughlin et al. 2005¹⁸ statistisch significante verschillen met betrekking tot de overleving gepubliceerd. In dit onderzoek waren echter vooral patiënten met functionele klasse III en IV geïnccludeerd.

Tabel 4. Effecten van sildenafil vergeleken met ambrisentan en bosentan in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met een subgroep WHO klasse II, na 12 weken behandeling

Studie: Duur:	SUPER-1 12 weken sildenafil 20mg 3x/dag (n = 24)	ARIES-1 12 weken ambrisentan 10 mg	ARIES-2 12 weken ambrisentan 5 mg	EARLY 26 weken bosentan
Δ 6MWD t.o.v. placebo	+ 49,2 m	+ 43 m	+ 69 m	+ 19,1 m
Uitgangswaarde 6MWD Bij WHO II	379 \pm 60 m	380 m (160-449 m)	398 m (190-449 m)	438 m
significantie t.o.v. placebo	$p < 0,001$	significant (geen p-waarde bekend)	significant (geen p-waarde bekend)	niet significant
% patiënten met klinische verslechtering, actief middel	0%	-*	-*	3,4%
% patiënten met klinische verslechtering, placebo	3,1%	-	-	13,2%
significantie t.o.v. placebo	Niet significant	-	-	$p = 0,0285$
Δ pulmonale arteriële bloeddruk (PAP) t.o.v. placebo	-3,2 mmHg	-*	-*	- 5,7 mmHg
significantie t.o.v. placebo	$p = 0,118$	-	-	$p < 0,0001$

* Niet bekend voor WHO II

Extrapolatie. De fase 3 studies van Galiè et al. (SUPER-1 en -2) waren de basis voor de registratie van sildenafil voor PAH WHO klasse III. De gegevens van deze studies zijn geheranalyseerd en op basis daarvan is sildenafil geregistreerd voor PAH WHO klasse II. Ambrisentan is in 2008 geregistreerd voor PAH WHO klasse II en III op basis van vergelijkbare fase 3 studies: ARIES-1 en ARIES-2 (EPAR ambrisentan, zie tabel 1). Voor sildenafil en ambrisentan zijn geen specifieke studies gedaan bij patiënten met milde symptomatische PAH (WHO II). Bosentan daarentegen is onderzocht bij patiënten met PAH WHO klasse II in de studie Galiè et al. (EARLY, tabel 1). De subgroep analyses van de SUPER en ARIES studies zijn indirect niet goed te vergelijken met de EARLY studie van bosentan omdat het bij de EARLY studie niet om een subgroep analyse gaat, maar een studie specifiek bij patiënten met PAH WHO klasse II. Bovendien is de duur van de EARLY studie 6 maanden, terwijl de gegevens van sildenafil en ambrisentan de resultaten na 12 weken betreffen. In 2008 is ambrisentan in het FT rapport van ambrisentan¹⁹ vergeleken met bosentan. Uit deze vergelijking werd geconcludeerd dat ambrisentan een verbetering van de inspanningstolerantie geeft ten opzichte van placebo bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II en III en dat bosentan bij WHO klasse II beter onderzocht is dan ambrisentan.

Conclusie. Sildenafil geeft op basis van een subgroep analyse bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II een verbetering van de inspanningstolerantie en pulmonale arteriële bloeddruk ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijkingen van deze gegevens met de resultaten van de EARLY studie van bosentan en met een subgroep analyse van de fase 3 studies van ambrisentan lijkt de effectiviteit vergelijkbaar tussen sildenafil en de endotheline-1-receptorantagonisten bij WHO klasse II. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan sildenafil en ambrisentan. In de Europese richtlijn (ESC) wordt ambrisentan, bosentan of sildenafil aanbevolen als eerste keus behandeling bij PAH klasse II.

3b Ongunstige effecten

De bijwerkingen gemeld in tabel 5 kwamen voor bij patiënten met PAH functionele WHO klasse II én III.

Tabel 5. Bijwerkingen van sildenafil tot 80 mg 3x/dag, ambrisentan en bosentan bij PAH (1B-teksten)

	sildenafil	ambrisentan	bosentan
Zeer vaak	hoofdpijn blozen diarree dyspepsie pijn in armen of benen	hoofdpijn oedeem	hoofdpijn afwijkende leverfunctietest oedeem
Vaak	oedeem slapeloosheid anemie rugpijn duizeligheid koorts alopecia visusstoornissen	blozen buikpijn constipatie anemie hartkloppingen pijn op de borst	blozen hypotensie syncope anemie hartkloppingen pijn in de borst artralgie
ernstig	<i>Bij behandeling van erectiestoornissen:</i> - zelden: verlies van gezichtsvermogen t.g.v. ischemische neuropathie van de oogzenuw en vermindering of verlies van gehoor - cardiovasculaire voorvallen	- verhoging van leverenzymen en optreden van leverfunctiestoornissen - vaker en ernstigere vochtretentie > 65 jaar	- verhoging van leverenzymen en optreden van leverfunctiestoornissen (hepatitis, geelzucht, levercirrose en leverfalen) - anemie waarvoor bloedtransfusie nodig was

Evidentie. Sildenafil: De ernst van de meest frequente bijwerkingen van sildenafil gemeld in tabel 5 zijn meestal licht tot matig (Galiè et al. SUPER-1, 1B tekst sildenafil). In het EPAR van sildenafil wordt ook de subgroep analyse van de bijwerkingen van WHO klasse II besproken. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van patiënten met WHO klasse II vergelijkbaar met WHO klasse III. Zoals verwacht werden meer ernstige bijwerkingen gemeld in de patiënten met WHO klasse III, de meer ernstige vorm van PAH (EPAR sildenafil). Tijdens de post-marketing periode van sildenafil bij erectiestoornissen is een aantal ernstige cardiovasculaire voorvallen gerapporteerd gedurende het gebruik van sildenafil (1B-tekst sildenafil). Zelden voorkomende maar zeer ernstige bijwerkingen die zijn opgemerkt bij het gebruik van sildenafil en andere PDE5-remmers voor de behandeling van erectiele disfunctie is het plotselinge verlies van het gezichtsvermogen

tengevolge van ischemische neuropathie van de oogzenuw en plotselinge vermindering of verlies van gehoor.

Ambrisentan en bosentan: Het gebruik van bosentan wordt gekenmerkt door dosisafhankelijke, soms *ernstige leverfunctiestoornissen* waardoor de behandeling, ook na dosisverlaging, soms moet worden onderbroken of gestaakt. 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: Verhoging van leveraminotransferasen worden als 'vaak' voorkomend vermeld bij bosentan. 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 komen afwijkende leverfunctietesten zeer vaak voor, hepatitis en/of geelzucht komen soms voor en zelden is levercirrose en leverfalen gemeld.

Extrapolatie. In vergelijking met bosentan en ambrisentan wordt het gebruik van sildenafil niet gekenmerkt door het optreden van leverfunctiestoornissen en veranderingen van hematologische waarden. Voor het overige lijken de meeste bijwerkingen van deze geneesmiddelen vooral te zijn gerelateerd aan het vaatverwijdende effect van de stoffen. De ernst van de door sildenafil veroorzaakte bijwerkingen lijkt doorgaans iets minder te zijn dan die van de door bosentan en ambrisentan veroorzaakte bijwerkingen. In het FT rapport van sildenafil bij PAH WHO klasse III²⁰ waarbij sildenafil werd vergeleken met bosentan werd hetzelfde geconcludeerd.

Conclusie. Bij sildenafil in doseringen tot 80 mg 3x/dag komen hoofdpijn, blozen, diarree, dyspepsie en pijn in de armen/benen zeer vaak voor. De ernst van deze bijwerkingen is meestal licht tot matig. Vooral door de afwezigheid van de dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen die met het gebruik van bosentan en ambrisentan samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van sildenafil gunstiger dan die van bosentan en ambrisentan.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met sildenafil, ambrisentan en bosentan bij PAH*

	sildenafil	ambrisentan	bosentan
<i>bepikt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		[2008]	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	[2006]		[2002]
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. Met bosentan is de meeste ervaring opgedaan bij pulmonale arteriële hypertensie. De ervaring met sildenafil is ruim en de ervaring met ambrisentan beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht in de volgende subgroepen en het gebruik van sildenafil is daarom gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis, recent doorgemaakt myocardinfarct of beroerte, of ernstige hypotensie (< 90/50 mm Hg) bij aanvang. Andere contra-indicaties zijn 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..

De endotheline-1-receptorantagonisten ambrisentan en bosentan zijn gecontra-indiceerd bij uitgangswaarden van leveraminotransferasen hoger dan driemaal de bovengrens van normaal. Ambrisentan is gecontra-indiceerd bij ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) en bosentan bij matig tot ernstige leverfunctiestoornis (Child -pugh score B en C).

Kinderen/ouderen: De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil en ambrisentan is niet vastgesteld bij een leeftijd van < 18 jaar. Voor bosentan is recent een kinderformulering beschikbaar gekomen en is er beperkte klinische ervaring bij kinderen jonger dan 2 jaar. Bij ouderen is bij alle drie de middelen een aanpassing van de dosering niet nodig.

Zwangerschap/lactatie: Ambrisentan en bosentan zijn gecontra-indiceerd bij zwangerschap omdat onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan en bosentan teratogeen zijn. Bij sildenafil zijn er bij dieronderzoek geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden.

Interacties: Gelijktijdige toediening van sildenafil met stikstofdioxide-donoren of nitraten is gecontra-indiceerd vanwege versterking van het hypotensieve effect. Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die een alfablokker gebruiken kan leiden tot symptomatische hypotensie. Sildenafil wordt in de lever voornamelijk omgezet door het enzym CYP3A4, hierdoor mag sildenafil niet tegelijk met sterke CYP3A4-remmers als ketoconazol, itraconazol en ritonavir worden gebruikt. Bij het gebruik van matig-sterke CYP3A4-remmers dient de dosering van sildenafil te worden aangepast. Verhoging van de dosering kan nodig zijn bij het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren. Bij het gelijktijdige gebruik van de CYP3A4-inductor bosentan is voorzichtigheid geboden omdat de plasmaspiegel van sildenafil kan worden verlaagd. Bij patiënten met PAH kan er mogelijk een verhoogd risico zijn van bloedingen wanneer sildenafil wordt gestart bij patiënten die een vitamine K antagonist gebruiken.

Ambrisentan wordt via verschillende wegen gemetaboliseerd, waaronder oxidatief via CYP3A4. Ambrisentan heeft zelf geen invloed op CYP-enzymen, waardoor het risico op interacties relatief klein is. 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. Bij bosentan is de combinatie met ciclosporine A gecontra-indiceerd vanwege een klinisch belangrijke verhoging van de plasmaspiegel van bosentan. Om deze reden is tevens voorzichtigheid geboden bij de combinatie met tacrolimus of sirolimus. Bosentan wordt door CYP2C9 en CYP3A4 gemetaboliseerd, waardoor er theoretisch interacties mogelijk zijn met geneesmiddelen die deze enzymen sterk remmen of activeren. Bosentan induceert zelf CYP2C9 en CYP3A4 en kan de plasmaconcentraties van glibenclamide met 40% verlagen. 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. Mogelijk worden orale anticonceptiva minder betrouwbaar.

Overig: In tegenstelling tot ambrisentan en bosentan is bij het gebruik van sildenafil een regelmatige controle van de leverfunctie en van het hemoglobinegehalte niet noodzakelijk. Bij patiënten met erfelijke degeneratieve retinale stoornissen zoals retinitis pigmentosa wordt het gebruik van sildenafil niet aangeraden.

Conclusie. Sildenafil mag niet in combinatie met NO-donoren, nitraten, sterke remmers van het enzym CYP3A4 en bij visusverlies in één oog worden gebruikt. Sildenafil wordt in de lever voornamelijk omgezet door het enzym CYP3A4. Bij remmers en inductoren van CYP3A4, waaronder bosentan, is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdige toediening. In tegenstelling tot ambrisentan en bosentan is bij het gebruik van sildenafil een regelmatige controle van de leverfunctie en van het hemoglobinegehalte niet noodzakelijk. Van bosentan zijn er meer gegevens van gebruik bij kinderen beschikbaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van sildenafil, ambrisentan en bosentan bij PAH

	sildenafil	ambrisentan	bosentan
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	3x/dag	1x/dag	2x/dag

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

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II heeft sildenafil een gelijke therapeutische waarde als ambrisentan en bosentan.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Voor de behandeling van zowel PAH WHO II als PAH WHO III patiënten is sildenafil door de snelle verbetering in 6MWD, verbetering van de hemodynamica (mPAP) en verlenging van de overleving een werkzaam en effectief middel. Sildenafil heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de endotheline-1 receptor antagonisten op grond van een gunstiger bijwerkingenprofiel. Het verschil in bijwerkingenprofiel ten opzichte van deze middelen is klinisch relevant.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Sildenafil geeft op basis van een subgroep analyse bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klasse II een verbetering van de inspanningstolerantie en pulmonale arteriële bloeddruk ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijkingen van deze gegevens met de gegevens van bosentan en met de subgroep analyse van ambrisentan lijkt de effectiviteit vergelijkbaar tussen sildenafil en de endotheline-1-receptorantagonisten bij WHO klasse II. Bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan sildenafil en ambrisentan. De overleving bij gebruik van sildenafil is alleen onderzocht in een subgroep analyse van de open-label extensie studie waarbij alle patiënten met PAH WHO II sildenafil gebruikten. Hieruit kunnen geen conclusies getrokken worden. Bij gebruik van bosentan zijn significante verschillen in de overleving gevonden bij patiënten met voornamelijk PAH WHO klasse III en IV. Vooral door de afwezigheid van de dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen die met het gebruik van bosentan en ambrisentan samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van sildenafil gunstiger dan de profielen van bosentan en ambrisentan.

5. Literatuur

1. Galiè 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 (ERS). The European Society of Cardiology 2009
2. Farmacotherapeutisch Kompas editie 2010; College voor zorgverzekeringen (CVZ), Diemen.
3. www.pha-nl.nl, Pulmonale Hypertensie, stichting PHA Nederland
4. D'Alonzo, G.E., Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 343-349.3.
5. 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: 1023-1030.
6. 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
7. 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
8. EPAR sitaxentan, 2006. EMEA Londen
9. 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
10. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper 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.
11. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
12. EPAR sildenafil, PAH WHO II, 7 juli 2009. EMEA Londen
13. EPAR ambrisentan, 2008. EMEA Londen
14. EPAR bosentan PAH WHO II, 2008. EMEA Londen
15. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary hypertension.. EMEA, London, 2009. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/56695407en.pdf>
16. EPAR sildenafil, 2005. EMEA Londen
17. 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.
18. 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
19. FT rapport Ambrisentan (Volibris) 2008
20. FT rapport sildenafil (Revatio) 2006

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 april 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 8D van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen excl. BTW (Z-index, taxe februari 2010)

	sildenafil	ambrisentan	bosentan
prijs	20 mg, 90 tabletten: € 570,32	5 mg, 30 tabletten: € 2199,29 10 mg, 30 tabletten: € 2442,84	125 mg, 56 tabletten: € 3079,00
kosten per 28 dagen	€ 532,30	€ 2052,67 (5 mg) € 2279,28 (10 mg)	€ 3079,00

CFH-advies

Sildenafil geeft op basis van een subgroep analyse bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II een verbetering van de inspanningstolerantie en pulmonale arteriële bloeddruk ten opzichte van placebo. De endotheline-1-receptorantagonist bosentan is bij WHO functionele klasse II beter onderzocht dan sildenafil. Door de afwezigheid van de dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen die met het gebruik van bosentan en ambrisentan samenhangen, is het bijwerkingenprofiel van sildenafil gunstiger dan de profielen van bosentan en ambrisentan.

Kostenconsequentieraming van opname van sildenafil (Revatio®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Sildenafil is onder de merknaam Revatio® geregistreerd voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Sildenafil (Revatio®) is voor PAH type III-IV reeds opgenomen in het GVS. Sinds 2009 is de geregistreerde indicatie uitgebreid met PAH type II. In deze kostenconsequentieraming worden de gevolgen van uitbreiding van de vergoede indicatie met PAH type II voor het farmaciebudget onderzocht.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Naar schatting op basis van Schotse¹ en Franse² 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 GIPdatabank³ blijkt echter dat er in 2008 al 698 gebruikers van sildenafil (Revatio®) waren en 734 gebruikers van een endotheline-1 receptor antagonist (ambrisentan of bosentan). In hoeverre hier sprake is van combinatiegebruik is niet bekend. Bosentan is naast PAH ook geregistreerd bij aanhoudende digitale ulcera bij systemische sclerose. Hoeveel van de gebruikers van bosentan het middel voor deze indicatie voorgeschreven krijgen 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 patiënten met gediagnosticeerde pulmonale arteriële hypertensie in de komende jaren nog verder zal stijgen. In een van Frans onderzoek² bij een cohort van 674 nieuw gediagnosticeerde pulmonale arteriële hypertensie patiënten bleek 24% op het moment van diagnose pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse II te hebben en 76% NYHA klasse III-IV. Tijdens een prospectief onderzoek in Zwitserland werd bij 12% van de PAH patiënten PAH klasse II en bij 87% klasse III-IV gediagnosticeerd.⁴ In deze raming gaat de CFH uit van 18% patiënten met klasse II en 82% patiënten met klasse III-IV. Op dit moment wordt sildenafil (Revatio®) alleen vergoed voor deze laatste groep, in 2008 bij 698 patiënten³. Het totale aantal patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II wordt op basis hiervan geschat op 153 ($698/82\% \times 18\%$). De CFH gaat er in deze raming vanuit dat dit aantal de komende jaren constant zal zijn.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering van sildenafil voor de indicatie PAH II is 60 mg per dag. Vanwege de chronische aard van de aandoening wordt ervan uitgegaan dat patiënten gedurende het hele jaar sildenafil gebruiken.

Substitutie en marktpenetratie

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II zijn de geneesmiddelen ambrisentan en bosentan geregistreerd. In deze kostenconsequentieraming worden de kosten van sildenafil dan ook afgezet tegen die van ambrisentan en bosentan. Het is niet voorspelbaar in welke mate sildenafil gebruik van ambrisentan en bosentan gaat vervangen. Op dit moment worden er ongeveer even veel patiënten met sildenafil behandeld als met ambrisentan en bosentan. Daarom wordt uitgegaan van een uiteindelijke marktpenetratie van 50%. Het aantal patiënten dat behandeld gaat worden met sildenafil in plaats van bosentan en ambrisentan wordt daarom geschat op ca. 77.

Mogelijk wordt sildenafil ook in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt. Over combinatietherapie zijn nog weinig gegevens bekend, maar het is mogelijk dat sildenafil bij patiënten die met een middel niet uitkomen toegevoegd wordt aan b.v. bosentan of epoprostenol⁵. Omdat combinatietherapie echter op dit moment niet aanbevolen wordt is hiermee in de kostenconsequentieraming geen rekening gehouden.

Off-label gebruik

Sildenafil (Revatio®) is reeds opgenomen op bijlage 1B van het GVS. Voor vergoeding zijn nadere voorwaarden gedefinieerd op bijlage 2 van het GVS. Daarom wordt niet uitgegaan van verder off-label gebruik van sildenafil. Het is echter mogelijk dat sildenafil nu al off-label voorgeschreven wordt voor patiënten met PAH klasse II. In dat geval zal het aantal nieuwe gebruikers van sildenafil (Revatio®) bij aanpassing van de vergoedingsvoorwaarden lager uitvallen. In deze KCR is ervan

uitgegaan dat sildenafil conform met de huidige voorwaarden alleen voorgeschreven wordt bij patiënten met PAH klasse III-IV.

Kosten

sildenafil

De AIP voor sildenafil 90 tabletten van 20mg bedraagt €570,32. Op basis van een dosering van 60 mg per dag bedragen de kosten per patiënt per jaar € 7319 inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW.

bosentan en ambrisentan

De tablet van 67,5 mg bosentan kost € 32,99 per stuk, de 125 mg tablet € 54,98⁶. In de Nederlandse praktijk blijkt dat voornamelijk de tablet van 125 mg voorgeschreven wordt³. Uitgaande van een gemiddelde dosering van 250 mg per dag en op basis van zes voorschriften bedragen de kosten per patiënt per jaar € 42.500, - (incl. receptregelvergoeding en BTW).

De tablet van 5 mg ambrisentan kost € 73,31 per stuk, de 10 mg tablet € 81,43. De aanbevolen dosering van ambrisentan bedraagt 5mg/dag. Bij onvoldoende effect kan de dosering verhoogd worden tot 10 mg / dag⁷. Aangezien ambrisentan pas sinds 2008 opgenomen is in het GVS zijn nog nauwelijks gegevens beschikbaar over de dosering van ambrisentan in de praktijk. Daarom wordt in deze KCR uitgegaan van een gemiddelde dosering van 7,5 mg per dag, conform met de kostenconsequentieraming van ambrisentan. De totale kosten per patiënt per op basis van zes voorschriften per jaar bedragen hiermee € 42.500, - (incl. receptregelvergoeding en BTW).

De kosten per patiënt per jaar van sildenafil zijn lager dan de kosten van bosentan en ambrisentan. Uitgaande van de bovengenoemde doseringen is sildenafil per patiënt per jaar € 35.000 goedkoper dan bosentan of ambrisentan.

3. Kostenconsequentieraming

In tabel 1 worden de verwachte kosten per jaar van sildenafil voor patiënten met PAH II vergeleken met de kosten van bosentan of ambrisentan.

Tabel 1: kostenconsequentieraming van sildenafil voor PAHII

aantal patiënten	kosten per jaar sildenafil (Revatio®)	kosten per jaar bosentan of ambrisentan	verschil
per patiënt	€ 7.319	€ 42.534	-€ 35.214
77			
(50% van alle PAHII patiënten)	€ 563.563	€ 3.275.118	-€ 2.711.555

4. Conclusies

Uitbreiding van de indicatie van sildenafil (Revatio®) met PAH II zal leiden tot besparingen, die afhankelijk van het aantal patiënten en de marktpenetratie geschat worden op ca. € 2.7 miljoen per jaar. Hierbij is ervan uitgegaan dat sildenafil nu nog niet voorgeschreven wordt voor PAHII. Als sildenafil nu reeds off-label gebruikt wordt voor PAH II, of ook in combinatie met andere middelen ingezet wordt zullen deze besparingen lager uitvallen.

5. Referenties

¹ Peacock AJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension

² 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.

³ Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2009

⁴Tueller C, Stricker H, Soccal P, Tamm M, Aubert J-D, Maggiorini M, Zwahlen M, Nicod L for the Swiss Society for Pulmonary Hypertension. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry Swiss Med Wkly 2008;138(25-26):379-384

⁵ Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219-63. Epub 2009 Sep 12.

⁶ Z-index Taxe maart 2010

⁷ Farmacotherapeutisch Kompas