

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

Uw brief van
13 april 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ2999687

Datum
17 augustus 2010

Ons kenmerk
ZA/2010098776

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH rapport 10/15: tadalafil (Adcirca®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 13 april 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel tadalafil (Adcirca®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van tadalafil (Adcirca®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Tadalafil, filmomhulde tablet 20 mg, is geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren. Daarbij is werkzaamheid aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collageen vaatziekte.

De commissie heeft geoordeeld dat tadalafil bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klassen II en III een gelijke therapeutische waarde heeft als sildenafil.

Voor de onderlinge vervangbaarheid in het GVS is vergeleken met het sildenafil (Revatio®), eveneens een PDE5 remmer welke is geregistreerd voor toepassing bij pulmonale arteriële hypertensie. Sildenafil is momenteel opgenomen op bijlage 1B van het GVS.

De CFH is van oordeel dat tadalafil onderling vervangbaar is met sildenafil bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II en III. Tadalafil (Adcirca®) kan samen met sildenafil (Revatio®) worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster. Als standaardosis kan voor tadalafil 40 mg worden aangehouden.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/15

tadalafil (Adcirca®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 juli 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

2010079004

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

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

Bijlage(n)

1. FT-rapport tadalafil (Adcirca®)

1. Inleiding

In de brief van 13 april 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over tadalafil (Adcirca®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. tadalafil (Adcirca®®)

Samenstelling

tablet 20 mg

Geregistreeerde indicatie

"Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geassocieerd met WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte"

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor in een cluster met sildenafil (Revatio®).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

Voor de indicatie pulmonaire arteriële hypertensie (PAH) zijn de volgende middelen in het GVS opgenomen: endotheline-1-receptorantagonisten bosentan (Tracleer®), sitaxentan (Thelin®) en ambrisentan (Volibris®), drie prostacycline-analoga iloprost (Ventavis®), epoprostenol (Flolan®), treprostinil (Remodulin®) en PDE5-remmer sildenafil (Revatio®).

Eerder is al vastgesteld dat de orale endotheline-1-receptorantagonisten en de prostacycline-analoga niet onderling vervangbaar zijn alleen al op grond van een verschil in toedieningsweg (CFH-rapport 02/14 bosentan (Tracleer®)). De drie beschikbare orale endotheline-1-receptorantagonisten ambrisentan, bosentan, sitaxentan zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster 0C02KXAO V). Oraal sildenafil werd niet onderling vervangbaar beschouwd met oraal bosentan op grond van een klinisch relevant verschil in eigenschappen (CFH-rapport 06/04. Sildenafil (Revatio®)). Sildenafil is geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Gezien het bovenstaande zal in dit rapport de PDE5 remmer tadalafil worden vergeleken met sildenafil. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over tadalafil dat als bijlage hierbij gevoegd is.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Tadalafil is geregistreerd voor de behandeling van idiopathische en door collagene vaatziekte veroorzaakte

pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II en III.

Het indicatiegebied van tadalafil komt overeen met dat van sildenafil (arteriële primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte WHO-klasse II en III).

In tegenstelling tot sildenafil is tadalafil niet erkend als weesgeneesmiddel.

Conclusie: Tadalafil heeft een gelijksoortig indicatiegebied als sildenafil.

Gelijke toedieningsweg

Evenals sildenafil wordt tadalafil oraal toegediend.

Conclusie: de toedieningsweg van de PDE-5 remmers is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De leeftijdscategorie waarbij sildenafil en tadalafil kunnen worden toegepast verschilt niet. De middelen zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen.

Conclusie: geen verschil in leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen tadalafil en sildenafil. Op basis van indirecte vergelijking is de effectiviteit vergelijkbaar tussen tadalafil en sildenafil bij de behandeling van PAH II en III. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan therapie krijgen is niet overtuigend aangetoond. De Europese richtlijn (ESC) geeft aan dat meer bewijs beschikbaar is voor ambrisentan, bosentan en sildenafil bij PAH II en III dan voor tadalafil, maar al deze genoemde middelen komen in aanmerking als initiële therapie bij patiënten met PAH II en III.

De ernst van de bijwerkingen van tadalafil en sildenafil zijn meestal licht tot matig. Mede door de afwezigheid van de ernstige bijwerkingen en toepassingsproblemen die met het gebruik van andere voor PAH geregistreerde middelen samenhangen, lijken de bijwerkingen- en gebruiksprofielen van tadalafil en sildenafil overeenkomstig gunstig te zijn.

Er is geen klinisch relevant verschil in de bijwerkingen- en gebruiksprofielen van tadalafil en sildenafil gevonden.

Conclusie: er is geen klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen tadalafil en sildenafil.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat tadalafil en sildenafil als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd.

2.a.5. Standaarddos

De DDD van tadalafil is 10 mg. De DDD van sildenafil is 50 mg. Deze DDD's zijn gebaseerd op de indicatie behandeling van erectiestoornissen. Voor deze indicatie zijn sildenafil en tadalafil niet opgenomen in het GVS.

De aanbevolen dosering van tadalafil bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is volgens de registertekst eenmaaldaags 40 mg (2x 20 mg) per dag. De aanbevolen dosering van sildenafil hierbij is driemaal per dag 20 mg. De DDD's van tadalafil en sildenafil vallen daarmee buiten de doseringsrange van deze middelen bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie.

Concluderend kan voor tadalafil een standaarddosering van 40 mg worden aangehouden, terwijl voor sildenafil een standaarddosering van 60 mg kan worden aangehouden.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Tadalafil kan worden geclusterd op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster met sildenafil met een standaarddosering van 40 mg.

3. Conclusie

Tadalafil is onderling vervangbaar met sildenafil bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II en III. Tadalafil (Adcirca®) kan samen met sildenafil (Revatio®) worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster. Als standaarddosering kan voor tadalafil 40 mg worden aangehouden.

4. Literatuur

- 1 B tekst en EPAR tadalafil
- Farmacotherapeutisch rapport van tadalafil
- CFH rapport 06/04 sildenafil (Revatio®)

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 tadalafil (Adcirca®) bij de indicatie 'pulmonale arteriële hypertensie NYHA/WHO klasse II en III'

Geneesmiddel tadalafil (Adcirca®) tablet 20 mg

Geregistreerde 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 idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collageen vaatziekte."

Dosering. Oraal 2x 20 mg eenmaal daags.

Werkingsmechanisme. Tadalafil is een remmer van het fosfodiësterase type 5 (PDE-5) enzym, dat in bloedvaten van de longen de stof cyclisch-guanosinemonofosfaat (cGMP) afbreekt. cGMP zorgt in het pulmonale vaatstelsel voor relaxatie van de spiercellen van de longvaten met als gevolg vasodilatatie van het pulmonale vaatbed en verlaging van de bloeddruk.

Bijzonderheden. In tegenstelling tot sildenafil (Revatio®), bosentan (Tracleer®), sitaxentan (Thelin®), iloprost (Ventavis®) en ambrisentan (Volibris®) is tadalafil (Adcirca®) niet geregistreerd als weesgeneesmiddel. Tadalafil is onder de merknaam Cialis al geregistreerd voor erectiestoornissen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Tadalafil geeft op basis van een gecontroleerde studie bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klassen II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijkingen van deze gegevens met de resultaten van de SUPER-1 studie van sildenafil is de effectiviteit van tadalafil en sildenafil vergelijkbaar. De werkzaamheid bij patiënten die reeds bosentan therapie krijgen is niet overtuigend aangetoond. De Europese richtlijn (ESC) geeft aan dat meer bewijs beschikbaar is voor ambrisentan, bosentan en sildenafil bij PAH II en III dan voor tadalafil, maar al deze genoemde middelen komen in aanmerking voor de initiële behandeling bij patiënten met PAH II en III.

Ongunstige effecten. Bij tadalafil in doseringen tot 40 mg/dag komen hoofdpijn, blozen, nasofaryngitis, misselijkheid, dyspepsie, myalgie en pijn in de armen/benen zeer vaak voor. De ernst van deze bijwerkingen is meestal licht tot matig. De aard en ernst van de bijwerkingen van tadalafil komt overeen met die van sildenafil. Vooral door de afwezigheid van de dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen die met het gebruik van bosentan en ambrisentan samenhangen, lijken de bijwerkingenprofielen van tadalafil en sildenafil gunstiger dan die van bosentan en ambrisentan.

Ervaring. De ervaring met sildenafil is voldoende bij pulmonale arteriële hypertensie en de ervaring met tadalafil is beperkt.

Toepasbaarheid. Tadalafil en sildenafil mogen niet in combinatie met nitraten, sterke remmers van het enzym CYP3A4 en bij visusverlies in één oog worden gebruikt. Tadalafil en sildenafil worden 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 tadalafil of sildenafil een

regelmatige controle van de leverfunctie en van het hemoglobinegehalte niet noodzakelijk.

Gebruiksgemak. In grote lijnen is het gebruiksgemak van tadalafil vergelijkbaar met dat van sildenafil.

Eindconclusie. Bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klassen II en III heeft tadalafil een gelijke therapeutische waarde als sildenafil.

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. 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 respectievelijk 24% en 63% van de patiënten op het moment van diagnose pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II en III 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), twee fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmers (oraal sildenafil en tadalafil), drie prostacycline-analoga (intraveneus epoprostenol, subcutaan treprostinil, en iloprost inhalatievloeistof).²

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

De Europese richtlijn Pulmonary Hypertension (Guidelines on Diagnosis and Treatment of) (2009) geeft het volgende aan voor de therapiekeuze:

Bij PAH II is het meeste bewijs geleverd voor de middelen ambrisentan, bosentan en sildenafil. Tweede keus (qua onderbouwing) is tadalafil, derde keus sitaxentan.

Bij PAH III: ambrisentan, bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol i.v., iloprost inhalatie zijn het best onderzocht. Daarna volgen tadalafil en treprostinil s.c, inhalatie. Het gebruik van iloprost i.v. en treprostinil i.v. is het minst onderbouwd.

In het CFH-rapport van sildenafil (2006) werd geconcludeerd dat sildenafil bij PAH III een gelijke therapeutische waarde heeft als epoprostenol en bosentan. Het bijwerkingenprofiel van sildenafil leek gunstiger dan dat van epoprostenol en bosentan. Echter, omdat veel gegevens nog ontbreken zou het gebruik van sildenafil bij voorkeur moeten plaatsvinden in onderzoeksverband.

In het CFH-rapport ambrisentan (2008) is de therapeutische waarde van ambrisentan gelijkgesteld aan die van bosentan bij de behandeling van PAH klasse II. Bij PAH klasse III is de therapeutische waarde gelijkgesteld aan bosentan, sitaxentan en sildenafil. Het rapport gaf aan dat er onvoldoende gegevens zijn om een meerwaarde toe te kennen. Er waren aanwijzingen dat ambrisentan minder aanleiding geeft tot verhoging van leveraminotransferasen en/of leveraandoeningen. Tijdens gebruik in de praktijk zal moeten blijken of dit inderdaad zo is.

In het CFH rapport sildenafil (2010) is geconcludeerd dat sildenafil een gelijke therapeutische waarde heeft als de orale endotheline-1-receptorantagonisten ambrisentan en bosentan bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II. 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. Met bosentan is echter meer ervaring opgedaan bij pulmonale arteriële hypertensie II dan met sildenafil en ambrisentan.^{8,9,10}

Gezien de hierboven genoemde richtlijn, geregistreerde indicaties, overeenkomstig werkingsmechanisme en beoordelingsrapporten wordt in dit rapport oraal tadalafil vergeleken met oraal sildenafil bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO klassen II en III.

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 9 juni 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: Tadalafil en "pulmonary arterial hypertension" of PAH".

Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

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, tadalafil na het uitkomen van de richtlijn geregistreerd is voor PAH met WHO klasse I en tadalafil niet in de richtlijn vermeld staat, wordt de Amerikaanse richtlijn hier verder buiten beschouwing gelaten.

Tabel 1a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoptzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur (weken)	Primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Galiè et al. 2009 ¹³ (PHIRST-1/ LVGY)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek	405	Patiënten met PAH, WHO klasse I, II, III en IV De meerderheid was klasse II (32%) en III (65%)	Tadalafil 2,5, 10, 20 of 40 mg/dag of placebo	16 weken	<i>Primair:</i> Verandering in de wandelafstand in 6 min. tijd (Δ 6MWD). <i>Secundair:</i> Verandering in WHO functionele klasse, tijd van randomisatie tot klinische achteruitgang, Borg dyspnea score, QALY SF-36, EQ5D.
EPAR (PHIRST-2/ LVGX) ¹²	Extensie studie van LVGY. Dubbelblind, gevolgd door een openlabel periode	357	Patiënten met PAH, WHO klasse I, II, III en IV	Tadalafil 20 of 40 mg/dag	52 weken	<i>Primair:</i> veiligheid <i>Secundair:</i> effectiviteit
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 (Δ 6MWD). <i>Secundair:</i> o.a. tijd tot klinische verslechtering, verschil in PAP en WHO classificatie

PAH = pulmonale arteriële hypertensie

Tadalafil studie: idiopathische PAH (61%), PAH geassocieerd met bindweefselziekte (23%) en PAH na een chirurgische correctie van een aangeboren hartafwijking of gebruik van anorexigeeën (16%).

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

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR tadalafil, 22 okt. 2009 ¹²	EMA, Londen
ESC/ERS guidelines ¹	European Heart Journal, Advance Access 2009
Diagnostiek en behandeling van PAH, 2003 ⁶	Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De recent aangepaste EMA richtlijn geeft aan dat de primaire uitkomstmaten bij pulmonale arteriële hypertensie bestaan uit:

1. de verbetering van de inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand, 6MWD) en
2. de 'tijd tot klinische verslechtering' (nl. tijd tot mortaliteit, tijd tot niet-geplande ziekenhuisopname, tijd tot verslechtering middels één van de volgende 3 parameters: verhoging van de WHO Functionele klasse, verslechtering in testen van lichaamsbeweging en tot slot symptomen van rechtszijdig hartfalen).

Secundaire uitkomstmaten zijn volgens de EMA richtlijn:¹⁵

1. Hemodynamische parameters.
2. Kwaliteit van leven metingen.
3. "Biological markers"

Evidentie

Tadalafil

Galiè et al. (PHIRST-1/ LVGY)^{12,13}

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werd tadalafil onderzocht bij patiënten met Pulmonaire Arteriële Hypertensie. Het merendeel (=65%) van de patiënten was gediagnosticeerd met PAH III, 32% van de patiënten met PAH II, verder had een gering percentage van de patiënten PAH IV (2%) en PAH I (1%).

Kenmerken onderzoek: De kenmerken en uitkomstmaten van deze studie worden besproken in tabel 1. Patiënten met PAH WHO II en III kregen tadalafil (2,5, 10, 20 en 40 mg/dag) of placebo behandeling. De 'toegestane achtergrond therapie omvatte bosentan (stabiele onderhoudsdosis tot 125mg twee maal daags). Ongeveer de helft (53,3%) van de personen in de studie ontvingen gelijktijdig bosentan therapie'. Daarnaast bestond bij enkele patiënten (2-10%) de behandeling uit beraprost, diltiazem of verapamil.

Resultaten zie tabel 3. *Primair eindpunt* De geregistreerde dosering van tadalafil voor PAH patiënten is 40 mg/dag. Na 16 weken was de verbetering in inspanningstolerantie (de 6-minuten loopafstand, 6MWD) voor alle patiënten die met deze dosering behandeld werden t.o.v. placebo behandeling gemiddeld +33 meter (CI 15-50, $p < 0,001$) (zie tabel 3). Patiënten die werden behandeld met lagere doseringen van tadalafil bereikten geen significante verbetering in de 6MWD. Bij patiënten met PAH die geen achtergrondtherapie hadden was dit +44 m ($p < 0,01$) t.o.v. placebobehandeling. Patiënten die tevens bosentanbehandeling kregen toonden een niet-significante verbetering in inspanningstolerantie na 16 weken (+23 m, $p = 0,09$). De subgroepen patiënten met PAH functionele klasse II en III toonden significante verbeteringen in de 6 minuten loopafstand, nl. resp. +24 m en +36 m ($p = 0,04$ en $p = 0,02$). Hierbij werd geen onderscheid gemaakt in het al dan niet gebruik van bosentan¹³.

Secundaire eindpunten. Het eindpunt verandering in WHO functionele klasse gaf geen statistisch significante verschillen in verbetering of verslechtering van WHO functionele klasse tussen de tadalafil arm en de placebo arm. Tijd tot klinische verslechtering was significant verbeterd in de tadalafil 40 mg arm t.o.v. placebo, nl. gem. 106 dagen versus 101 dagen ($p = 0,041$)¹². Na 16 weken was klinische verslechtering opgetreden bij 5,1% van de patiënten in de tadalafil arm t.o.v. 15,9% in de placebo arm. Veranderingen in de Borg dyspnea schaal verschilden niet significant tussen patiënten die met tadalafil werden behandeld t.o.v. placebo¹².

De tadalafil 40 mg behandelingsarm toonde een statistisch significante verbetering in 6 van de 8 domeinen van de SF-36 vragenlijst, nl. fysiek functioneren, rolbeperking door fysiek probleem, lichaamspijn, algemene gezondheid, vitaliteit en sociaal functioneren ($p < 0,01$). In vergelijking met placebo werden verbeteringen waargenomen met tadalafil 40mg in de VS en VK scores van EuroQol (EQ-5D), omvattende mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie componenten en in de visuele analoge schaal (VAS)¹⁸.

De **PHIRST-2 studie**¹² (n=357) is de open vervolgstudie van de PHIRST-1 studie waarin met name de veiligheid van tadalafil werd onderzocht. In deze studie werd aangegeven dat de verbeteringen in de 6-minutenloopafstand (6MWD) behouden bleven bij de met tadalafil behandelde PAH WHO II en III patiënten (EPAR tadalafil).¹² Na 52 weken was de gem. verandering in 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde +49 m voor patiënten die 20 mg tadalafil/dag kregen vs. +44 m voor patiënten met 40 mg/dag (uitgangswaarden waren resp. 353m en 356 m). De WHO klasse was na 52 weken in de 20 mg tadalafil arm voor 19,4% van de patiënten verslechterd t.o.v. 9,0% in de 40 mg arm. In de Phirst-2 studie overleden 11 van de 357 (=3,1%) patiënten, 10 van de 11 met PAH functionele klasse III en 1 met functionele klasse IV.

Sildenafil

Galiè et al. (SUPER-1)^{11,16}

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

Kenmerken onderzoek. De kenmerken en uitkomstmaten van deze studie worden besproken in tabel 1. De patiënten behoorden overwegend tot de WHO-klassen II en III (39% resp. 58%).

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 een significante verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo, nl. +45m (zie tabel 3).

Secundaire eindpunten. De verandering in de Borg dyspnea score veranderde niet significant tussen patiënten behandeld met sildenafil vs. placebo behandeling. De patiënten met 20mg 3x/dag sildenafil toonden een statistisch significante gemiddelde verlaging in pulmonale arteriële bloeddruk van 1,5 mm Hg (p=0,04). Geen statistisch significante vermindering in tijd tot klinische verslechtering of incidentie van klinische verslechtering werd gevonden met sildenafil t.o.v. placebo. Na 12 weken behandeling werd een placebo-gecorrigeerde verbetering van 21% vastgesteld voor de patiënten die 20 mg 3x daags sildenafil behandeling kregen (p=0,003).

In de **SUPER-2 studie** (n=207), de open vervolgstudie 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 24 maanden was de verandering in 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde ca. 50 meter. 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 overlevinggegevens van sildenafil overeenkomen met de resultaten van ambrisentan.¹²

Tabel 3a Gunstige effecten van 40 mg/dag tadalafil en 60 mg/dag sildenafil in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie^{13, 11, 16}

Studie: Duur:	PHIRST-1 16 weken tadalafil 2x20 mg/dag			SUPER-1 12 weken sildenafil (20 mg 3x/dag)		
	<i>alle WHO klassen</i> (n = 79)	<i>WHO klassen I en II</i> (n = 28)	<i>WHO klassen III en IV</i> (n=48)	<i>alle WHO klassen</i> (n = 266)	<i>WHO klasse II</i> (n=24)	<i>WHO klasse III</i>
<i>primaire uitkomstmaten</i>						
Δ 6MWD t.o.v. placebo (in meters) [95% BI]	+33 [15;50]	+ 24 [0;48]	+ 36 [11;60]	+45 [21;70]	+ 49,2 [22;77]	+45,4 [15;75]
Uitgangswaarde 6MWD (in meters), ± de gem. standaard deviatie	352 ± 78				379 ± 60	
p-waarde t.o.v. placebo	p<0,001	p=0,04	p=0,02	<0,001	p<0.001	p=0,003
BI = betrouwbaarheids interval						

Tabel 3b Gunstige effecten van 40 mg/dag tadalafil en 60 mg/dag sildenafil in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie ^{12, 13, 11, 16}

Studie:	PHIRST-1			SUPER-1		
Duur:	16 weken tadalafil 2x20 mg/dag			12 weken sildenafil (20 mg 3x/dag)		
	<i>tadalafil (alle WHO klassen)</i>	<i>placebo</i>	<i>verschil tadalafil- placebo</i>	<i>sildenafil alle WHO klassen</i>	<i>placebo</i>	<i>verschil sildenafil - placebo</i>
	(n = 79)			(n = 69)	(n=70)	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
klinische verslechtering t.o.v. placebo^{12,11}	5,06%	15,85%	-10,79%	4%	10%	-6%
p-waarde t.o.v. placebo ^{12,11}			p=0,041			ns
Δ WHO functionele klasse* t.o.v. placebo^{12,11}	22,78%	20,73%	2,05%	28%	7%	21%
p-waarde t.o.v. placebo ^{12,11}			ns			p=0,003
Δ Borg dyspnea score (%)^{12,11}	-0,70 (n=76)	0,41	-1,13			-1
p-waarde t.o.v. placebo ^{12,11}			ns			ns
Δ pulmonale arteriële bloeddruk (in mm Hg)^{13,11}	-4,3 (n=18)			-2,1	0,6	-2,7
p-waarde ^{13,11}	[-8;-1] p=0,01		ns			p=0,04
* Δ WHO functionele klasse= het percentage patiënten met verbetering in de WHO klinische score ns = niet significant						

Tabel 4. Gunstige effecten van 40 mg/dag tadalafil en van 60-240 mg/dag sildenafil in open vervolgonderzoek bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, tot resp. 52 en 24 weken behandeling^{12,16}

Studie:	PHIRST-2	SUPER-2
Duur:	52 weken tadalafil 40 mg/dag	24 weken sildenafil 20-80 mg 3x/dag (n = 259)
Δ 6MWD t.o.v. placebo (in meters)	+ 44 (n=67)	+46 - +50
Uitgangswaarde 6MWD (in meters)	356 m	345 m
% patiënten met WHO verslechtering, geen bosentan gebruik	30,77% bij 20 mg/dag (n=26) 6,25% bij 40 mg/dag (n=32)	-
% patiënten met WHO verslechtering, met en zonder bosentan toevoeging	19,35% bij 20 mg/dag (n=62) 8,96% bij 40mg/dag (n=67)	-
p-waarde	p=0,038	

Discussie

In de PHIRST-1 studie was het effect van tadalafil op alle eindpunten beter bij patiënten die geen bosentan kregen, dan bij diegenen die dit wel kregen. In de publicatie van Galie et al. 2009, geven de auteurs aan dat dit mogelijk te maken heeft met een plafond effect van de specifieke PAH medicaties. Daarnaast zijn plasmaniveaus van tadalafil gereduceerd als de patiënten tevens bosentan krijgen, vanwege farmacokinetische interacties. Dit blijkt ook op te treden bij gelijktijdige toediening van sildenafil met bosentan. De 1B tekst van tadalafil geeft aan dat de werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan therapie krijgen niet overtuigend is aangetoond. De 1B tekst van sildenafil geeft aan dat de werkzaamheid en veiligheid van sildenafil bij gelijktijdige toediening met bosentan niet in gecontroleerde klinische studies is onderzocht.

In de PHIRST-1 studie was de totale frequentie van staking wegens bijwerkingen laag (tadalafil 11%, placebo 16%).¹⁸ In de PHIRST-2 extensie studie was het aantal patiënten dat stopte vanwege bijwerkingen gelijk in de 20 mg en 40 mg/dag studie-armen.¹²

Net als voor sildenafil, is voor tadalafil geen specifieke studie gedaan voor PAH WHO klasse II, maar een subgroep analyse. De werkzaamheid van tadalafil lijkt vooral bij PAH WHO II lager dan die van sildenafil. Dit kan het gevolg zijn van het grote aantal patiënten in de PHIRST-1 studie dat tevens bosentan gebruikte (ca. de helft). De verbeteringen in de subgroepen van PAH WHO klassen II en III liggen waarschijnlijk hoger als geen van de patiënten achtergrond therapie zou hebben gekregen met bosentan. In de sildenafil studie was gelijktijdig gebruik van endothelinereceptor-antagonisten als bosentan niet toegestaan.

Conclusie. Tadalafil geeft op basis van een gecontroleerde studie bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klassen II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijkingen van deze gegevens met de resultaten van de SUPER-1 studie van sildenafil is de effectiviteit van tadalafil en sildenafil vergelijkbaar. De werkzaamheid bij patiënten die reeds bosentan therapie krijgen is niet overtuigend aangetoond. De Europese richtlijn (ESC) geeft aan dat meer bewijs beschikbaar is voor ambrisentan, bosentan en sildenafil bij PAH II en III dan voor tadalafil, maar al deze genoemde middelen komen in aanmerking voor de initiële behandeling bij patiënten met PAH II en III.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van tadalafil tot 40 mg/dag en sildenafil bij PAH (1B-teksten)

	tadalafil	sildenafil
Zeer vaak	-hoofdpijn -blozen -nasofaryngitis -misselijkheid -dyspepsie -pijn in extremiteiten, rugpijn en myalgie	-hoofdpijn -blozen -diarree -dyspepsie -pijn in armen of benen
Vaak	-hypotensie -epistaxis -braken -toegenomen uterusbloeding -visusstoornissen	-oedeem -slapeloosheid -anemie -myalgie en rugpijn -duizeligheid -koorts -alopecia -visusstoornissen en retinale bloedingen
ernstig	-gezichtsvelddefect	-plotselinge doofheid

Evidentie. De ernst van de meest frequente bijwerkingen van tadalafil (zie tabel 5) was meestal licht tot matig (Galiè et al. FIRST-1, 1B tekst tadalafil). Het EPAR geeft aan dat het aantal ernstige bijwerkingen (zoals ernstige cardiovasculaire voorvallen) laag was. 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.

De EPAR geeft aan dat het merendeel van de bijwerkingen van tadalafil overeen komt met die van sildenafil. Deze zijn gerelateerd aan de remming van PDE5 en mild tot matig van aard. In vergelijking met bosentan en ambrisentan wordt het gebruik van tadalafil en 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 tadalafil en sildenafil veroorzaakte bijwerkingen lijkt doorgaans iets minder te zijn dan die van de door bosentan en ambrisentan veroorzaakte bijwerkingen.

Conclusie. Bij tadalafil in doseringen tot 40 mg/dag komen hoofdpijn, blozen, nasofaryngitis, misselijkheid, dyspepsie, myalgie en pijn in de armen/benen zeer vaak voor. De ernst van deze bijwerkingen is meestal licht tot matig. De aard en ernst van de bijwerkingen van tadalafil komt overeen met die van sildenafil.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met tadalafil, sildenafil bij PAH*

	tadalafil	sildenafil
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	[2009]	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		[2006]
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		

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

Meer ervaring is opgedaan met tadalafil bij de indicatie "erectiele dysfunctie".

Conclusie. De ervaring met sildenafil is voldoende bij pulmonale arteriële hypertensie en de ervaring met tadalafil is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Het gebruik van de middelen tadalafil en sildenafil is gecontra-indiceerd bij recent doorgemaakt hartinfarct 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 al dan niet gerelateerd aan eerdere blootstelling aan een PDE-5-remmer. Gelijktijdige toediening van tadalafil en sildenafil met nitraten (en bij sildenafil ook stikstofoxide-donoren) is gecontra-indiceerd vanwege versterking van het hypotensieve effect. Sildenafil is daarnaast gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis wegens gebrek aan gegevens over de veiligheid van dit middel bij deze subgroep. Tadalafil heeft dit niet als contra-indicatie, maar het middel wordt niet aanbevolen bij deze subgroep, omdat hier geen onderzoek bij is verricht. Verder is het gebruik van sildenafil in combinatie met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) gecontra-indiceerd.

Kinderen/ouderen: De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil en sildenafil is niet vastgesteld bij een leeftijd van < 18 jaar. Bij ouderen is bij alle beide middelen een aanpassing van de dosering niet nodig.

Zwangerschap/lactatie: Bij tadalafil en sildenafil zijn er bij dieronderzoek geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Aangeraden wordt het gebruik van tadalafil en sildenafil te vermijden tijdens zwangerschap en lactatie.

Interacties: Tadalafil en sildenafil worden in de lever voornamelijk omgezet door het enzym CYP3A4, hierdoor mogen tadalafil en 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 tadalafil en 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 plasmaspiegels van tadalafil en sildenafil kunnen worden verlaagd en de plasmaspiegel van bosentan door sildenafil kan worden verhoogd. Daarnaast kan gelijktijdige toediening van tadalafil en sildenafil aan patiënten die een alfablokker gebruiken leiden tot symptomatische hypotensie. Wanneer

sildenafil wordt gestart bij patiënten die een vitamine K antagonist gebruiken, kan er bij patiënten met PAH mogelijk een verhoogd risico zijn van bloedingen. Tadalafil verhoogde de blootstelling van het orale anticonceptivum ethinylestradiol, de klinische relevantie hiervan is onbekend.

Overig: In tegenstelling tot ambrisentan en bosentan is bij het gebruik van tadalafil en 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 tadalafil en sildenafil niet aangeraden.

Conclusie. Tadalafil en sildenafil mogen niet in combinatie met nitraten, sterke remmers van het enzym CYP3A4 en bij visusverlies in één oog worden gebruikt. Tadalafil en sildenafil worden 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 tadalafil of sildenafil een regelmatige controle van de leverfunctie en van het hemoglobinegehalte niet noodzakelijk.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van tadalafil en sildenafil bij PAH

	tadalafil	sildenafil
toedieningswijze	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	1x/dag	3x/dag

Zowel tadalafil als sildenafil worden oraal toegediend. De toedieningsfrequentie van tadalafil is lager dan die van sildenafil. De langere werkingsduur kan in geval van interacties een nadeel zijn.

Conclusie. In grote lijnen is het gebruiksgemak van tadalafil vergelijkbaar met dat van sildenafil.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klassen II en III heeft tadalafil een gelijke therapeutische waarde als sildenafil.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“De behandeling met Adcirca verbetert, net als eerder gezien bij Revatio, zowel de inspanningstolerantie als de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. De effecten m.b.t. inspanningstolerantie lijken, net als bij Revatio, ook op de lange termijn te worden behouden. Het bijwerkingenprofiel van Adcirca is vergelijkbaar met dat van Revatio. Met Revatio is bij de indicatie PAH meer ervaring opgedaan. De toepasbaarheid is voor beide middelen vergelijkbaar. Adcirca heeft als voordeel een éénmaal daagse dosering. Alles tezamen genomen heeft Adcirca, voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, een gelijke therapeutische waarde als Revatio.

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Tadalafil geeft bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met WHO functionele klassen II en III een verbetering van de inspanningstolerantie ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijking van deze gegevens met klinische studiegegevens van sildenafil lijkt de effectiviteit van tadalafil en sildenafil vergelijkbaar bij WHO klasse II en III. De werkzaamheid van sildenafil is beter onderzocht dan de werkzaamheid van tadalafil. Het bijwerkingenprofiel en de toepasbaarheid van beide middelen komt overeen. Klinische studies hebben niet aangetoond dat de één-daagse dosering van tadalafil tot minder medicatiestop leidt dan sildenafil of betere uitkomsten van de behandeling. Alles tezamen genomen heeft tadalafil, voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, een gelijke therapeutische waarde als sildenafil.

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.
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. FT rapport mbrisentan (Volibris) 2008
9. FT rapport sildenafil (Revatio) 2006
10. FT rapport sildenafil (Revatio) 2010
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 tadalafil, PAH, 22 oktober 2009. EMEA Londen
13. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Pulmonary arterial hypertension and response to tadalafil [PHIRST] study group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009 119(22): 2894-2903.
14. Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. Curr. Med. Res. Opin. 2009 25(10):2479-2485.
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. SPC tekst van tadalafil

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 juli 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

	tadalafil	sildenafil
prijs	20 mg, 56 tabletten: € 532,56	20 mg, 90 tabletten: € 589,63
standaarddosering per dag	40 mg	60 mg
kosten per 28 dagen	€ 532,56	€ 550,32

(GVS aanvraagformulier Adcirca, maart 2010; Z-index, taxe juli 2010)

CFH-advies

De verbetering van de inspanningstolerantie die met tadalafil bij patiënten met PAH II en III optreedt, lijkt op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met die met sildenafil wordt bereikt. Zowel sildenafil als de endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en ambrisentan zijn bij WHO functionele klasse II echter beter onderzocht dan tadalafil. Dit geldt eveneens voor gebruik bij WHO klasse III. Door de afwezigheid van de dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen die met het gebruik van bosentan en ambrisentan samenhangen, is het bijwerkingenprofiel van tadalafil en sildenafil gunstiger dan de profielen van bosentan en ambrisentan. De effectiviteit van de combinatie van tadalafil met andere endotheline-1 receptor-antagonisten is niet overtuigend aangetoond.