

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015022198

Datum 23 februari 2015
Betreft GVS-rapport 15/03 riociguat (Adempas®) bij PAH

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie

2015022198

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 februari 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vraag of het middel riociguat (Adempas®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Riociguat is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg en 2,5 mg. Riociguat is geregistreerd voor Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) en Pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Deze marginale toetsing berust op de belangrijkste indicatie in het hieronder genoemde cluster: PAH.

Indicatie PAH

Riociguat is geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met epithelinereceptorantagonisten voor de behandeling van volwassen patiënten met PAH met WHO FC II tot III ter verbetering van het inspanningsvermogen. De werkzaamheid is aangetoond bij een PAH populatie inclusief etiologieën van idiopathische of erfelijke PAH, met bindweefsel geassocieerde PAH.

Onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat riociguat onderling vervangbaar is met bosentan, macitentan en ambrisentan die eveneens zijn geregistreerd voor de indicatie PAH. Deze zijn opgenomen in het GVS in het cluster 0C02KXAO.

Conclusie

Riociguat kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0C02KXAO met bosentan, macitentan en ambrisentan met een standaarddosis van 4,5 mg.

Daarbij dient voor riociguat op basis van deze marginale toetsing dezelfde bijlage 2 voorwaarde te gelden die voor bosentan, ambrisentan en macitentan geformuleerd zijn voor PAH:

Voorwaarde

uitsluitend voor een verzekerde die:

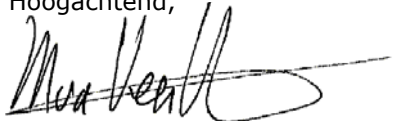
- lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse II en die ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil of tadalafil daarvoor krijgt voorgeschreven,
- lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV en die krijgt voorgeschreven:
 - één van de orale geneesmiddelen ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil of tadalafil, of een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
23 februari 2015

Onze referentie
2015022198

Hoogachtend,



Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd Pakket

GVS-rapport 15/03
riociguat (Adempas®)

Datum	23 februari 2015
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2014152535
Contactpersoon	R. Dupree +31 (0)20 797 85 83
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Riociguat (Adempas®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—12
- 2.3 Standaarddosering—12

3 Literatuur—15

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies—18

Bijlage 2: Geëxcludeerde studies—19

Bijlage 3: Gunstige effecten van riociguat en bosentan bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II of III: indirecte vergelijkingen van placebogecontroleerde onderzoeken—20

1 Inleiding

In de brief van 9 februari 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel riociguat (Adempas®).

1.1 Riociguat (Adempas®)

Samenstelling¹

0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 en 2,5 mg riociguat, filmomhulde tablet

Geregistreerde indicatie¹

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

Behandeling van volwassen patiënten met WHO functionele klasse (FC) II tot III met

* inoperabele chronische tromboembolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

* persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling

ter verbetering van het inspanningsvermogen

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Als monotherapie of in combinatie met epithelinereceptorantagonisten voor de behandeling van volwassen patiënten met PAH met WHO FC II tot III ter verbetering van het inspanningsvermogen. De werkzaamheid is aangetoond bij een PAH populatie inclusief etiologieën van idiopathische of erfelijke PAH, met bindweefsel geassocieerde PAH.

Dosering¹

Startdosis: 1mg 3dd (met tussenpozen van 6-8 uur)

Onderhoudsdosering: maximaal 3dd 2,5 mg, op basis van dosistitratie

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van riociguat (Adempas®) stelt dat riociguat onderling vervangbaar is met bosentan, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het cluster 0C02KXAO, samen met bosentan. In dit cluster zijn tevens ambrisentan en macitentan opgenomen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van riociguat is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Voor CTEPH zijn momenteel nog geen geregistreerde geneesmiddelen in het GVS opgenomen. Voor de indicatie PAH zijn verschillende geneesmiddelen in het GVS opgenomen.

Dit zijn: de endotheline-1-receptorantagonisten bosentan (Tracleer®), ambrisentan (Volibris®) en macitentan (Opsumit®), drie prostacyclineanaloga iloprost (Ventavis®), epoprostenol (Flolan®), treprostinil (Remodulin®) en PDE5-remmer sildenafil (Revatio®) en tadalafil (Adcirca®). Eerder is al vastgesteld dat de orale endotheline-1-receptorantagonisten en de prostacycline-analoga niet onderling vervangbaar zijn op grond van een verschil in toedieningsweg (CFH-rapport 02/14). Oraal sildenafil werd niet onderling vervangbaar beschouwd met oraal bosentan op grond van een mogelijk klinisch relevant verschil in eigenschappen (CFH-rapport 06/04).² De conclusie was dat, mede door de afwezigheid van de ernstige bijwerkingen en toepassingsproblemen die met het gebruik van bosentan samenhangen, het bijwerkingen- en gebruiksprofiel van sildenafil gunstiger lijkt te zijn dan de profielen van bosentan en epoprostenol.² Sildenafil en tadalafil zijn als onderling vervangbaar beschouwd (CFH-rapport 10/15)³ en zijn ondergebracht in cluster 0G04BEAO V op bijlage 1A. De drie beschikbare orale endotheline-1-receptorantagonisten bosentan, macitentan en ambrisentan zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster 0C02KXAO V), omdat deze middelen als onderling vervangbaar beschouwd kunnen worden (CFH-rapport 08/20 en GVS-rapport 14/09)^{4,5}. Voor riociguat zijn, evenals voor bosentan, ook ernstige bijwerkingen gemeld. Een beoordeling of riociguat onderling vervangbaar is met een oraal endotheline-1-receptorantagonist is daarom primair aangewezen.

De fabrikant vraagt opname van riociguat aan voor cluster 0C02KXAO. Omdat er reeds drie middelen in dit cluster zijn opgenomen, is voldaan aan de criteria voor marginale toetsing. Derhalve wordt deze aanvraag afgehandeld middels een marginale toetsing.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Bij het beoordelen of het indicatiegebied van geneesmiddelen overeenkomt, is de hoofdindicatie bepalend. Het vaststellen van de hoofdindicatie gebeurt op basis van de prevalentiecijfers. Gebruikscijfers zijn hiervoor niet bruikbaar.

Riociguat, bosentan, macitentan en ambrisentan zijn geregistreerd voor behandeling van PAH. Daarnaast is riociguat geregistreerd bij behandeling van CTEPH. Daarom dient te worden vastgesteld of PAH of CTEPH de hoofdindicatie van riociguat is.

Binnen de indicatie pulmonale hypertensie (PH) wordt door de WHO 5 indicatiegroepen onderscheiden. Groep 1, pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is gedefinieerd als afwezigheid van oorzaken zoals genoemd in groepen 2 t/m 5. Er kan sprake zijn van idiopathische PAH (voorheen primaire PAH) wanneer er geen

oorzaak bekend is, maar PAH kan ook ontstaan als gevolg van genetische factoren, bindweefselaandoeningen, infectie met HIV, aangeboren afwijkingen of middelenmisbruik. Groep 2 is PH als gevolg van aandoeningen van de linkerharthelft, groep 3 als gevolg van longaandoening, hypoxie of beide. Groep 4 omvat CTEPH. Groep 5 zijn patiënten met PH op basis van onduidelijke of multifactoriële mechanismen.⁶

De incidentie van CTEPH wordt in een rapport van de Hartstichting⁷ geschat op 14 patiënten per jaar. Uitgaande van 16.574.989 inwoners in Nederland in 2010 (CBS)⁸ komt dat neer op 0,084 per 100.000. De prevalentie van CTEPH (2009) wordt geschat op 0,69 per 100.000 inwoners (114 patiënten totaal).

De incidentie van PAH in 2009 wordt in dit rapport geschat op 0,22 per 100.000 inwoners per jaar. De prevalentie van PAH in 2009 wordt in hetzelfde rapport geschat op 1,62 per 100.000. Zowel riociguat, bosentan als sildenafil zijn echter slechts geregistreerd voor behandeling van idiopathische PAH en PAH als bindweefsel geassocieerde PAH, bij WHO functionele klasse II en III.

Voor de subgroep idiopathische PAH gaat het om een prevalentie 0,62 per 100.000 (38% van de patiënten met PAH), voor bindweefsel geassocieerde PAH betreft de incidentie 0,45 per 100.000 (28% van patiënten met PAH).⁷ Dit komt neer op een prevalentie van idiopathische PAH en bindweefselaandoening geassocieerde PAH van 1,07 per 100.000 inwoners, en, uitgaande van dezelfde verdeling bij de incidentiecijfers, een incidentie van beide aandoeningen van 0,145 per 100.000 inwoners. In een Franse studie is gevonden dat 87% van de patiënten WHO FC II of III hebben.⁹ In Frankrijk komen de incidentie en prevalentiecijfers min of meer overeen met de Nederlandse cijfers.⁷ Onder de aanname dat deze cijfers ook voor de Nederlandse situatie van toepassing zijn, komt dit komt neer op een prevalentie van idiopathische plus bindweefselaandoeninggeassocieerde PAH bij WHO FC II of III van 0,931 per 100.000 en een incidentie van 0,126 per 100.000 inwoners. Overigens is bosentan daarbij ook geregistreerd voor behandeling van PAH bij aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.¹⁰

Hieruit volgt dat zowel de incidentie als prevalentie van idiopathische PAH en PAH met bindweefselziekte bij WHO FC klasse II of III groter is dan de prevalentie en incidentie van CTEPH. Daarbij moet worden opgemerkt dat voor CTEPH deze cijfers ook patiënten met WHO FC I en IV omvatten en daarom een overschatting zijn. Dat betekent dat het verschil in prevalentie en incidentie tussen CTEPH en PAH in werkelijkheid naar alle waarschijnlijkheid groter is.

Geconcludeerd kan worden dat incidentie en prevalentie van PAH, voor zover overeenkomend met de belangrijkste patiëntengroepen binnen de geregistreerde indicaties van riociguat, groter is dan de incidentie en prevalentie van CTEPH. Daarmee is PAH de hoofdindicatie van riociguat en bosentan.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied van riociguat, bosentan, macitentan en ambrisentan.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Riociguat, bosentan, macitentan en ambrisentan worden oraal toegediend.^{1,10-12}

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Riociguat, bosentan, macitentan en ambrisentan zijn bestemd voor toepassing bij

volwassenen. Riociguat en bosentan kunnen daarnaast ook worden toegepast bij kinderen. Er is echter geen sprake van een specifieke toedieningsvorm bestemd voor kinderen.^{1,10-12}

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van riociguat ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen bij de hoofdindicatie van riociguat; PAH.

Patiëntenpopulatie:

Patiënten met PAH, WHO klasse II of III.

Behandeling waarmee wordt vergeleken

Van de ERA's is bosentan in Nederland het meest gebruikte middel.¹³ Riociguat wordt daarom vergeleken met bosentan. Er is gekozen voor een onderhoudsdosering van 125 mg 2dd bosentan, conform de aanbevolen dosering in de SPC van bosentan.¹⁰

Relevante uitkomstmaten

De EMA heeft een richtlijn uitgebracht over de uitkomstmaten die bij PAH (en CTEPH) gebruikt kunnen worden. Elementen die een rol spelen bij de relevantie van eindpunten zijn mortaliteit, ziektegerelateerde morbiditeit en klinische symptomen. De EMA geeft aan dat verbetering in activiteitscapaciteit, gemeten middels de 6-minuut-looptest (6MWT) een valide primair eindpunt is wanneer de indicatie is beperkt tot het bereiken van verbetering in activiteitscapaciteit. De EMA geeft echter niet aan welke toename in 6MWT minimaal klinisch relevant is. Gebruik van de composietuitkomstmaat 'tijd tot klinische verslechtering' (TTCW), waarin mortaliteit, hospitalisatie en ziektespecifieke verslechtering (toename van WHO FC, verslechtering van het uithoudingsvermogen, tekenen van hartfalen) zijn betrokken wordt 'aangemoedigd', omdat er geen duidelijke correlatie is aangetoond tussen de 6MWT en harde uitkomsten zoals mortaliteit.

Valide secundaire uitkomstmaten zijn volgens deze richtlijn kwaliteit van leven, haemodynamische variabelen en biologische markers. De haemodynamische variabelen zijn echter met name van belang bij het bepalen van werkingsmechanisme en dosis-responsbepalingen. Uitkomsten op biologische markers kunnen alleen worden gebruikt ter ondersteuning van effectiviteitsparameters.¹⁴

Literatuursearch

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in de bestanden van Medline op 30 januari 2015. De volgende zoektermen zijn gebruikt: riociguat, bosentan, pulmonary arterial hypertension. Gerandomiseerde studies en systematische reviews die voldoen aan de PICO zijn geïncludeerd. Fase II studies zijn geëxcludeerd.

Resultaten literatuursearch

De geïncludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. Geëxcludeerde studies zijn opgenomen in bijlage 2.

Gunstige effecten (bijlage 3)

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd met riociguat en bosentan. Wel zijn er gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd met riociguat en bosentan bij PAH. Om de gunstige effecten van riociguat en bosentan te vergelijken, is een indirecte vergelijking nodig.

Riociguat is bij de indicatie PAH onderzocht in de gerandomiseerde studie 'PATENT-1'¹⁵. In de PATENT-studie zijn patiënten met idiopathische PAH, en PAH geassocieerd met bindweefselaandoening of congenitale hartziekte, portale hypertensie met leverziekte of middelenmisbruik geïnccludeerd. Ook was combinatiebehandeling van riociguat met een endothelinereceptorantagonist (zoals bosentan) mogelijk.

Bosentan bij PAH

Bosentan is onderzocht in het BREATHE-studieprogramma. BREATHE-1^{16,17} was een multicenter placebogecontroleerde RCT bij patiënten met PAH, zowel idiopathisch als gevolg van bindweefselziekte. Behandeling vond plaats gedurende 16 weken. Het overgrote deel van de geïnccludeerde patiënten had WHO klasse III. De fase IIIB-studie 'EARLY' onderzocht de effectiviteit van bosentan bij patiënten met PAH en WHO klasse II, bij idiopathische PAH en PAH als gevolg van bindweefselziekte of aangeboren hartafwijkingen.^{18,19} In het EARLY-onderzoek was combinatietherapie met sildenafil mogelijk.

Vergelijking baselinekarakteristieken

De validiteit van indirecte vergelijkingen is afhankelijk van de vergelijkbaarheid van de verschillende groepen van de studies.

De belangrijkste baselinekarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Het overgrote deel van de studiepopulaties bestond uit vrouwen, en de diagnose idiopathische PAH kwam voor bij 61-73% van de patiënten. De 6MWT bij baseline is niet goed te vergelijken omdat in PATENT-1 zowel patiënten met WHO klasse II als III zijn geïnccludeerd.

Tabel 1: Baselinekarakteristieken ¹⁵⁻²⁰			
	PATENT-1** Riociguat (n=443)	BREATHE-1* Bosentan (n=213)	EARLY Bosentan (n=185)
man	21%	22%	31%
idiopathische PAH	61%	73%	61%
WHO I	2%	0%	0%
WHO II	44%	0%	100%
WHO III	52%	93%	0%
WHO IV	1%	7%	0%
Baseline 6MWT (m)	363	334	435
Gelijktijdig endotheline-receptorantagonist	44%	Nvt	Nvt
Gelijktijdig sildenafil	Nvt	Nvt	16%

* Placebogroep en 125 mg bosentangroep
 ** Placebogroep en 2,5 mg (max) riociguatgroep

Resultaten indirecte vergelijking riociguat en bosentan bij PAH WHO II of III (bijlage 2)

Voor de subgroepen patiënten met WHO klasse III waren de gemiddelde verschillen in 6MWT (t.o.v. baseline) tussen riociguat en placebo (69 meter), en tussen bosentan en placebo (35 meter), in beide gevallen statistisch significant. Daarbij trad in het riociguatonderzoek in de placebogroep een verslechtering op van 37 meter terwijl de verslechtering in het onderzoek naar bosentan in de placebogroep 8 meter was. De verschillen bij patiënten met WHO klasse II waren kleiner en niet statistisch significant: 16 meter verschil tussen riociguat en placebo, en 15 meter tussen bosentan en placebo. Voor de overige relevante uitkomstmaten zijn geen subgroepanalyses beschikbaar.

Op basis van een open-label, enkelarmige extensiestudie zijn er geen aanwijzingen dat na 1 jaar follow-up de effecten van bosentan bij PAH op 6MWT afneemt, hoewel er bias kan zijn opgetreden omdat er gebruik is gemaakt van imputatie middels 'last observation carried forward' (LOCF) bij patiënten die uitvielen zonder aanwijzingen voor klinische verslechtering.²¹

Discussie

De indirecte vergelijking wordt door een aantal factoren bemoeilijkt. In de eerste plaats overlappen de kenmerken van de geïnccludeerde patiënten slechts beperkt. Dit komt omdat patiënten met WHO klasse II en III voor bosentan in twee verschillende studies zijn onderzocht, en voor riociguat deze in één studie is geïnccludeerd. Voor de vergelijking zijn daarom subgroepanalyses nodig van de riociguat-studie (PATENT-1). Ook was in de PATENT-1 studie co-medicatie met een ERA toegestaan, en in de EARLY studie (bosentan met WHO klasse II) met sildenafil. In PATENT-1 en BREATHE is tevens een beperkt aantal patiënten geïnccludeerd met WHO klasse anders dan II of III. Tenslotte is er sprake van enige heterogeniteit wat betreft de oorzaak van PAH. Een verschil in de studieopzet is dat de effectmaten in BREATHE-1 na 16 weken, en bij EARLY en PATENT-1 na 12 weken behandeling zijn gemeten. De belangrijkste groepen zijn echter groot genoeg om conclusies op te kunnen baseren.

Daar waar mogelijk zijn de subgroepen geanalyseerd van patiënten die geen co-medicatie met endothelinereceptorantagonisten of sildenafil hebben ontvangen. Het is echter niet mogelijk om door middel van de beschikbare subgroepanalyses onderscheid te maken tussen de verschillende oorzaken van PAH. Voor de wel beschikbare subgroepanalyses zijn de resultaten op de uitkomstmaat 6MWT gepubliceerd, maar niet op die van kwaliteit van leven of tijd tot klinische verslechtering. Deze laatste kunnen dus niet worden meegenomen in de vergelijking.

Hoewel het verschil ten opzichte van baseline in 6MWT bij patiënten met WHO klasse III vergeleken met placebo voor riociguat groter lijkt te zijn dan voor bosentan, moet worden opgemerkt dat in de relevante subgroep van de placeboarm van PATENT-1 (riociguat) er een veel grotere afname in 6MWT plaatsvond dan in de placeboarm van BREATHE-1. Dit vergroot de onzekerheid rondom de vergelijking.

Samengenomen kan gesteld worden dat zowel riociguat als bosentan significant effectiever zijn in het verbeteren van het inspanningsvermogen dan placebo bij de

behandeling van PAH bij WHO klasse II of III. Hierbij is meegewogen dat beide behandelingen robuuste effecten laten zien voor de overige patiëntengroepen op basis van de ITT-analyse en andere subgroepanalyses. De indirecte vergelijking laat vanwege de genoemde onzekerheden in de interpretatie niet toe om voordelen uit te spreken voor riociguat of bosentan.

Concluderend komen de gunstige effecten van riociguat bij PAH overeen met die van bosentan.

Ongunstige effecten (tabel 2)

Zowel riociguat als bosentan worden geassocieerd met hoofdpijn en (perifeer) oedeem, maar verschillen wat betreft de ernstige ongunstige effecten syncope, hemoptoë en longbloeding (riociguat) en levergerelateerde ernstige ongunstige effecten (bosentan). Gezien de beperkte incidentie van ernstige ongunstige effecten van beide middelen en de overeenkomende incidentie van frequente ongunstige effecten zijn er geen redenen om aan te nemen dat er sprake is van klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen riociguat en bosentan.

Tabel 2: ongunstige effecten van riociguat en bosentan

	<i>riociguat</i> ^{1,20,22}	<i>bosentan</i> ^{10,23}
meest frequent	Hoofdpijn, duizeligheid, dyspepsie, perifeer oedeem, misselijkheid, diarree, braken	Hoofdpijn, afwijkende leverfunctietest, oedeem, vochtrententie
ernstig	Hemoptoë, longbloeding, rechter ventriculaire hartfalen	Levercirrose, leverfalen, rechter ventriculaire hartfalen

De ongunstige effecten van riociguat komen overeen met die van bosentan.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen riociguat en bosentan. Omdat eerder al was vastgesteld dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen bosentan, macitentan en ambrisentan, kan worden geconcludeerd dat er ook geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen riociguat, macitentan en ambrisentan.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Riociguat (Adempas®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0C02KXAO, waarin opgenomen: bosentan, macitentan en ambrisentan.

2.3 Standaarddosering

De WHO heeft een DDD vastgesteld voor riociguat (bij PAH) van 4,5 mg. De standaarddosering kan daarom worden vastgesteld op 4,5 mg per dag. Conclusie plaatsing in GVS

Riociguat kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0C02KXAO met bosentan, macitentan en ambrisentan. De standaarddosering voor riociguat kan vastgesteld worden op 4,5 mg per dag.

Voorstel FK-advies

Riociguat heeft een plaats in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), bij patiënten met PAH WHO klasse II of III.

3 Literatuur

1. EMA. SPC riociguat. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf.
2. CVZ. CFH-rapport 06/04 (sildenafil). 2006. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2006/0603-sildenafil-revatio/0603-sildenafil-revatio/sildenafil+%28Revatio%29.pdf>.
3. CVZ. CFH-rapport 10/15 (tadalafil). 2014. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1007-tadalafil-adcirca/tadalafil+%28Adcirca%29.pdf>.
4. CVZ. CFH-rapport 08/20 (ambrisentan). 2008. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2008/0808-ambrisentan-volibris/0808-ambrisentan-volibris/ambrisentan+%28Volibris%29.pdf>.
5. Zorginstituut Nederland. CFH-rapport 14/09 (macitentan). 2014. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1403-macitentan-opsumit/macitentan+%28Opsumit%29.pdf>.
6. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34:1219-63.
7. Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten in Nederland. 2010;
8. CBS. Bevolking; kerncijfers. 2014. via <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37296ned&D1=a&D2=0,10,20,30,40,50,60,%28I-1%29,I&HD=130605-0924&HDR=G1&STB=T>.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.
10. EMA. SPC bosentan. 2013. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf.
11. EMA. SPC macitentan. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf.
12. EMA. SPC ambrisentan. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf.
13. Zorginstituut Nederland. GIP-databank. 2015. via www.gipdatabank.nl.

14. EMA. Guidelines on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2009. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
15. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.
16. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
17. EMA. EPAR bosentan. 2004. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000401/WC500041457.pdf.
18. EMA. EPAR bosentan (variation). 2008. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000401/WC500041602.pdf.
19. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
20. EMA. EPAR riociguat. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf.
21. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015;
22. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
23. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
24. Galie 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.
25. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
26. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
27. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
28. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the

treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1971-81.

29. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;124:247-54.
30. 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.
31. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 3:10-5.
32. Liu C, Chen J, Gao Y, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004434.
33. Liu C, Chen J, Gao Y, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004434.
34. Lee YH, Song GG. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013;28:701-7.
35. Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:808-14.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Follow-up
Ghofrani et al. 2014 ^{15,20} (PATENT-1)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek	443	Patiënten met PAH, idiopathisch, erfelijk, of geassocieerd met bindweefsel-afwijking of congenitale hartziekte, portale hypertensie met leverziekte, middelenmisbruik. Co-behandeling met endothelinreceptor-antagonist toegestaan	Riociguat max 2,5 mg 3dd Vs placebo	Primair: 6MWT Secundair: PVR, EQ5D	12 weken
Rubin et al. 2002 ^{16,17} (BREATHE-1)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek	213	Patiënten met idiopathische of bindweefsel-geassocieerde PAH, WHO III of IV,	Bosentan 62,5 mg 2dd 4 wk gevolgd door 125 of 250 mg 2dd 12 wk Vs placebo	Primair: 6MWT Secundair: TTCW	16 weken
Galiè et al. 2008 ^{18,19} (EARLY)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek	185	Patiënten > 12 jr met PAH*** WHO II ≥ 12 jaar, 6MWD van 150-450 m. Co-behandeling met sildenafil toegestaan	Bosentan 62,5 mg 2dd, na 4 weken 125mg 2dd (tenzij < 40 kg lichaamsgewicht) vs placebo	Primair: verbeteringen in hemodynamische parameters; 6MWT Co-primair: verschil in PAP Secundair: o.a. tijd tot klinische verslechtering en verschil in WHOclassificatie	12 weken
Afkortingen: mITT: modified intention-to-treat; PP: per protocol; 6MWT: 6 minute walking test; EQ5D: EuroQoL 5D; TTCW: tijd tot klinische verslechtering; mPAP: gemiddelde pulmonale arteriële druk; PVR: pulmonale vaatweerstand						

Bijlage 2: Geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar	Reden van exclusie
Galiè, 2008 ²⁴	Studie met ambrisentan
Pulido, 2013 ²⁵	Studie met macitentan
Galiè, 2006 ²⁶	Alleen patiënten geïncludeerd met PAH als gevolg van syndroom van Eisenmenger
Channick, 2001 ²⁷	Fase II studie (n=32)
Badesch, 2002	Fase II studie (n=32)
Oudiz, 2009 ²⁸	Extensiestudie van Galiè et al., 2008 (ambrisentan)
Sitbon, 2005 ²⁹	Extensiestudie van Channick et al., 2001 (n=32)
McLaughlin, 2005, 2006 ^{30,31}	Vergelijking met historische controle
Liu, 2009; 2013 ^{32,33}	Behalve bosentan ook studies met sitaxsentan en combinaties bosentan/epoprostenol geïncludeerd
Lee, 2013 ³⁴	Studies met uiteenlopende patiëntkarakteristieken geïncludeerd
Avouac, 2008 ³⁵	Behalve bosentan ook studies met sitaxsentan en sildenafil geïncludeerd

Bijlage 3: Gunstige effecten van riociguat en bosentan bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II of III: indirecte vergelijkingen van placebogecontroleerde onderzoeken

PAH WHO functionele klasse II						PAH WHO functionele klasse III						
'PATENT-1' ^{15,20} (n=107)			'EARLY' ^{18,19}			'PATENT-1' ^{15,20} (n=82)			'BREATHE-1' ^{16,17}			
Riociguat* Max. 2,5 mg 3dd**	Placebo	Vershil (gem. (95% BI))	Bosentan	Placebo	Vershil mediaan (95% BI) n=156	Riociguat	Placebo	Vershil gem. (95% BI)	Bosentan 125 mg 2dd n=74	Placebo n=69	Vershil placebo gem. 95% BI	
6MWD (verschil t.o.v. baseline, gem. m)	31	16	16 (-13 - 45)	n.b.	n.b.	15 (-1,6 - 32,2)	34	-37	69 (36-103)	27 ± 75 (SD)	-8 ± 96 (SD)	35 (6-63) p=0,01
Incidentie klinische verslechtering	n.b.	n.b.	n.b.	3% ^{##}	14% ^{##}	HR: ^{##} 0,23 (0,07- 0,80); p=0,011	n.b.	n.b.	n.b.	7%	20%	13% p=0,02

Afkortingen: PAH: pulmonale arteriële hypertensie; 6MWT: 6 minute walking test (afgelegde loopafstand in 6 minuten); TTCW: tijd tot klinische verslechtering; BI: betrouwbaarheidsinterval; gem.: gemiddelde; SD: standaarddeviatie; HR: hazard ratio; n.s.: niet significant; n.b.: niet bekend

* Subgroep therapie-naïef en WHO FC I en II. In de studiepopulatie had 3% van de patiënten in de placeboarm en 2% van de patiënten in de relevante riociguatarm WHO FC I. 48% in de placeboarm en 43% in de relevante riociguatarm had WHO FC II.

** De arm met maximale dosering van 1,5 mg 3dd is niet meegenomen

Subgroep zonder add-onbehandeling met sildenafil

ITT-populatie (inclusief patiënten met add-onbehandeling met sildenafil)