

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015034647

Datum 31 maart 2015  
Betreft riociguat (Adempas®) bij CTEPH  
Uw Kenmerk RenK4-09022015

**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**

2015034647

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 februari 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel riociguat (Adempas®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

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).

De huidige beoordeling betreft een aanvraag voor uitbreiding nadere voorwaarden van riociguat voor de indicatie chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling betreffende de indicatie CTEPH inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Indicatie CTEPH

Riociguat is geïndiceerd voor chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) bij behandeling van volwassen patiënten met WHO functionele klasse (FC) II tot III met inoperabele CTEPH, of persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling ter verbetering van het inspanningsvermogen.

Uitkomst beoordeling therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten met inoperabele CTEPH (NYHA functionele klasse II of III) of persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling, heeft riociguat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bosentan.

Uitkomst beoordeling kostenconsequentieraming

Uitbreiding van nadere voorwaarden van het GVS van riociguat (Adempas®) bij CTEPH gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €1 miljoen en €1,8 miljoen in 2017.

### Farmaco-economische analyse

Op basis van de kostenconsequentieraming is gebleken dat de meerkosten van riociguat bij de indicatie (CTEPH) op een niveau beneden de grenswaarde van € 2,5 miljoen liggen die voor farmaco-economische vrijstelling van toepassing is. Er kan daarom alsnog vrijstelling voor een farmaco-economische analyse verleend worden.

### Advies

Op 23 februari heeft het Zorginstituut u geïnformeerd over de marginale toets betreffende de indicatie pulmonale arteriële hypertensie (PAH), waarin geconcludeerd werd dat riociguat op bijlage 1A geplaatst kon worden in cluster 0C02KXAO met bosentan, macitentan en ambrisentan. Voor deze indicatie bestaan bijlage 2 voorwaarden.

Bij de huidige beoordeelde indicatie CTEPH is sprake van een therapeutische meerwaarde. Om deze reden adviseert het Zorginstituut u de nadere voorwaarden van riociguat met de indicatie CTEPH uit te breiden en te formuleren zoals hieronder aangegeven. Deze uitbreiding van nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

### **Voorwaarde**

Uitsluitend voor een volwassen verzekerde die lijdt aan de ziekte chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) met New York Heart Association klasse II tot III die

- a) na een chirurgische behandeling ter verbetering van het inspanningsvermogen persisterende of recidiverende CTEPH heeft, of
- b) niet in aanmerking komt voor een chirurgische behandeling ter verbetering van het inspanningsvermogen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*lid Raad van Bestuur*

Farmacotherapeutisch rapport riociguat  
(Adempas®) bij de behandeling van  
inoperabele CTEPH of persisterende of  
recidiverende chronische CTEPH na  
chirurgische behandeling

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 31 maart 2015  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer 2014116846

Afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

#### **1 Inleiding—7**

1.1 Achtergrond—7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek—9

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11**

2.1 Zoekstrategie—11

2.2 Databases & websites—11

2.3 Selectiecriteria—11

#### **3 Resultaten—13**

3.1 Resultaten literatuursearch—13

3.2 Gunstige effecten—13

3.3 Ongunstige effecten—16

3.4 Ervaring—17

3.5 Toepasbaarheid—18

3.6 Gebruiksgemak—19

3.7 Eindconclusie thapeutische waarde—19

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas—21**

4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas—21

#### **5 Literatuur—23**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies—25**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies—26**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—27**

#### **Bijlage 4: Gunstige effecten van riociguat bij patiënten met inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling, indirecte vergelijking met bosentan—28**

#### **Bijlage 5: Ongunstige effecten van riociguat bij patiënten met inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling—29**





## Samenvatting

De inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van riociguat door Zorginstituut Nederland is in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) of persisterende of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling, NYHA klasse II of III, riociguat een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van bosentan.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het GVS, is beschreven in het GVS-rapport van riociguat.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 februari 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is één van de vijf gedefinieerde vormen van pulmonale hypertensie. Bij CTEPH is er sprake van langdurig verhoogde druk in de arteria pulmonalis. Deze ontstaat door incomplete of complete obstructie van de arteria pulmonalis en aftakkingen door chronische intraluminale trombi. Er wordt aangenomen dat de oorzaak samenhangt met een voorgaande pulmonale embolie (PE). Zo kan er sprake zijn van een onvoldoende opgeloste PE, of is er sprake van rest- of recidiefembolieën na een adequaat behandelde PE. Een ander mechanisme kan *in situ*-formatie van trombi zijn als gevolg van endotheelschade. Mogelijk wordt een PE gevolgd door een proces van 'vasculaire remodelering', wat kan leiden tot vaatvernauwing en verhoogde druk in de pulmonale arteriën. Een andere oorzaak kan pulmonale microvasculaire ziekte zijn, als gevolg van hypoxie, infectie of ontsteking.<sup>1-3</sup> Mogelijke factoren die het ontstaan van CTEPH in de hand werken na een PE zijn inadequate anticoagulantie, mate van obstructie van het vaatbed, een idiopatische longembolie, jonge leeftijd en terugkerende (asymptomatische) PE.<sup>1,2</sup>

Bij 40% van de patiënten is er echter geen historie van een longembolie of veneuze trombo-embolie. Daarnaast kunnen ook pathologische veranderingen in pulmonaalarteriën, waar geen sprake is van resttrombi, worden aangetroffen. Dit maakt dat de pathofysiologie van CTEPH niet geheel is opgehelderd.<sup>3</sup>

De diagnose wordt gesteld na tenminste 3 maanden gebruik van anticoagulantia, een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis van  $\geq 25$  mm Hg (bij een niet verhoogde linkeratriumdruk), pulmonale wiggedruk van  $\leq 15$  mm Hg en tenminste één perfusiedefect of stenose van de arteria pulmonalis.<sup>1-4</sup>

Een andere verschijningsvorm van PH is pulmonale arteriële hypertensie (PAH), waarvoor riociguat ook geregistreerd is. Deze beoordeling heeft geen betrekking op de indicatie PAH.<sup>1</sup>

### 1.1.2 Symptomen

Klinische symptomen zijn niet specifiek en kunnen lijken op een acuut PE of idiopatische pulmonale arteriële hypertensie. Symptomen van hartfalen kunnen merkbaar worden in gevorderde fase van CTEPH. Tussen het begin van de symptomen en diagnose is een verschil van 14 maanden gerapporteerd. Symptomen kunnen worden gekwalificeerd in WHO of NYHA functionele klasse I t/m IV. Klasse I omvat patiënten zonder beperkingen van het inspanningsvermogen bij normale activiteit; klasse II enige beperkingen van het inspanningsvermogen bij normale activiteit maar niet in rust; klasse III ernstige beperkingen van het inspanningsvermogen bij lichte activiteit maar in rust weinig of geen klachten; klasse IV zowel klachten in rust als inspanning.<sup>1-4</sup>

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De incidentie van CTEPH wordt in een rapport van de Hartstichting<sup>5</sup> geschat op 14 patiënten per jaar. Uitgaande van 16.574.989 inwoners in Nederland in 2010 (CBS)<sup>6</sup> 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 CTEPH na een doorgemaakte PE is geschat op 1,5%, hoewel de range van verschillende schattingen uiteenloopt van 0,1% tot 9% (data uit 2009).<sup>1-3</sup>

#### 1.1.4 *Ernst*

De mortaliteit bij onbehandelde CTEPH is zeer hoog. Een tweejaarsoverleving van 20% bij een pulmonale druk van > 50 mm Hg, en 60% bij een druk tussen 31 en 50 mm Hg.<sup>4</sup>

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

CTEPH wordt besproken in een Nederlandse richtlijn uit 2008<sup>4</sup> en in twee richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC): één over de diagnose en behandeling van pulmonale hypertensie (2008)<sup>1</sup> en, recent, één over de diagnose en management van acute pulmonale embolie (2014).<sup>2</sup>

In de Nederlandse richtlijn uit 2008 en de recente richtlijn van de ESC (2014) is aangegeven dat operatieve behandeling de 'gouden standaard' is. Bij deze ingreep, (pulmonale trombo-endarterectomie; PEA) worden operatief stolsels verwijderd. Dit is momenteel de enige behandeling die tot genezing kan leiden. Patiënten met afwijkingen in proximale arteriën kunnen in aanmerking komen voor deze ingreep. De ingreep wordt uitgevoerd onder diepe hypothermische toestand bij circulatiestilstand. De mortaliteit van deze behandeling is 5 tot 10%. Factoren die operabiliteit bepalen zijn preoperatieve New York Heart Association (NYHA) functionele klasse (FC) II-IV, toegankelijkheid van de trombus en fysieke toestand van de patiënt.

De geregistreerde indicatie beschrijft dat een patiënt voor behandeling met riociguat in aanmerking komt indien de patiënt inoperabel is, of indien patiënten na operatie persisterende of recidiverende CTEPH hebben. De richtlijn vermeldt dat aanvullende medicamenteuze behandeling kan worden overwogen indien patiënten inoperabel zijn, bij patiënten met persisterende pulmonale hypertensie na PEA of bij aanwezigheid van onacceptabele baten-risicoverhouding voor operatie. De ESC-richtlijn uit 2014 geeft aan dat bosentan en riociguat de aanbevolen opties zijn na operatie, de oudere richtlijn noemt ook nog prostanoides, endotheel receptor antagonisten (ERA's) en fosfodiesterase type-5 inhibitors, met de kanttekening dat er sprake is van beperkt bewijs en dat alleen bosentan in een gerandomiseerde studie is onderzocht. Bosentan is geregistreerd voor PAH maar niet voor CTEPH. De Nederlandse richtlijn noemt bosentan als medicamenteuze optie voor inoperabele patiënten. De recentste ESC-richtlijn geeft aan dat off-label gebruik van andere geneesmiddelen die zijn geregistreerd voor PAH niet gerechtvaardigd zijn.<sup>1,2,4</sup>

#### 1.1.6 *Riociguat (Adempas®) filmomhulde tabletten*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

"Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

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

- inoperabele CTEPH
- persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling ter verbetering van het inspanningsvermogen."<sup>7</sup>

##### 1.1.6.2 Dosering

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

Onderhoudsdosering: maximaal 3dd 2,5 mg, op basis van dosistitratie<sup>7</sup>

- 1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**  
Riociguat is een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC). sGC is een enzym in het cardiopulmonale systeem en de receptor voor stikstofmonoxide (NO). Wanneer NO aan sGC bindt, katalyseert het enzym de synthese van het signaalmolecuul cyclisch guanosidemonofosfaat (cGMP). Intracellulair cGMP speelt een belangrijke rol bij het reguleren van processen die de tonus, proliferatie, fibrose en ontsteking in bloedvaten beïnvloeden. CTEPH is geassocieerd met endothele disfunctie, verstoorde synthese van NO en onvoldoende stimulatie van de NO-sGC-cGMP route. Riociguat stabiliseert de NO-sGC-binding. Riociguat stimuleert sGC ook direct, onafhankelijk van NO. Herstel van de NO-sGC-cGMP-route leidt tot een verhoogde vorming van cGMP.<sup>7</sup>
- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**  
Riociguat is een weesgeneesmiddel en ook geregistreerd voor de behandeling van een andere vorm van pulmonale hypertensie, namelijk pulmonale arteriële hypertensie (PAH).<sup>7</sup>

## **1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Wat is de therapeutische waarde van riociguat (Adempas®) bij inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling vergeleken met bosentan?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Volwassen patiënten met functionele klasse II of III ofwel inoperabele CTEPH ofwel perstisterende/recificerende CTEPH na chirurgische behandeling.
- 1.2.3 *Interventie*  
Riociguat
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Uit de oudere Nederlandse richtlijn (2008)<sup>4</sup> en de recente ESC richtlijn (2014)<sup>2</sup> volgt dat riociguat een alternatief is voor bosentan. De relevante behandeling waarmee wordt vergeleken is derhalve bosentan.
- 1.2.5 *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, ziekte-gerelateerde 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 ziekte-specifieke 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.<sup>8</sup>

*1.2.6 Relevante follow-up duur*

Voor studies met uitkomsten op uithoudingsvermogen is een follow-up van 3-6 maanden vereist; voor studies die als primaire uitkomst TTCW hebben is meestal meer dan 6 maanden follow-up nodig.<sup>8</sup>

*1.2.7 Vereiste methodologische studiegenmerken*

In de CHMP-guideline staat vermeld dat placebogecontroleerde studies noodzakelijk zijn. Bij een indicatie voor monotherapie met als doel het verbeteren van het uithoudingsvermogen is een actieve controlearm vereist. Mortaliteit kan eventueel worden onderzocht in een open-label extensiestudie.<sup>8</sup>

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

Riociguat, bosentan, CTEPH

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling:

CBO, NHG, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging van Cardiologie, European Society of Cardiology

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: RCT's met riociguat of bosentan, bij inoperabele CTEPH of na PEA met persisterend/terugkerend CTEPH, met klinisch relevante uitkomstmaten. Niet-vergelijkende studies zijn geëxcludeerd.





## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

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

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 *Evidentie*

Riociguat is bij inoperabel of postoperatief met persisterend of terugkerend CTEPH in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie 'CHEST-1' onderzocht.<sup>9</sup> Bosentan is bij deze patiëntencategorie onderzocht in de gerandomiseerde studie 'BENEFIT'.<sup>10</sup>

#### *'CHEST-1'*

In 'CHEST-1' zijn patiënten met inoperabel of postoperatief maar met terugkerend of persisterend CTEPH geïnccludeerd. Patiënten zijn in verhouding 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met riociguat of placebo (16 weken). Gedurende de eerste 8 weken kon de dosis elke 2 weken worden aangepast met 0,5 mg 3dd op basis van de systolische bloeddruk, met een startdosis van 1 mg 3dd. Na 8 weken werd de dosis constant gehouden. Uitkomstmetingen werden uitgevoerd op week 2, 4, 6, 8, 12 en 16 na start behandeling.

Primaire uitkomstmaat was 6-minuutlooptest (6MWT). Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven op basis van EQ5-D en de 'Living with Pulmonary Hypertension' (LPH) vragenlijst, welke een aanpassing is van de *Minnesota Living with Heart Failure* vragenlijst. Tevens zijn haemodynamische variabelen, pulmonale weerstand, WHO functionele klasse en biologische markers als secundaire uitkomstmaten onderzocht. Klinische verslechtering is gedefinieerd als ziekenhuisopname als gevolg van pulmonale hypertensie, start nieuwe behandeling voor pulmonale hypertensie, afname in 6MWT als gevolg van pulmonale hypertensie, persisterende verslechtering van WHO functionele klasse als gevolg van pulmonale hypertensie, of overlijden.<sup>9,11</sup>

#### *'BENEFIT'*

In 'BENEFIT' zijn patiënten met inoperabel of postoperatief maar met terugkerend of persisterend CTEPH geïnccludeerd met WHO functionele status II, III of IV. De patiënten zijn gerandomiseerd naar behandeling (16 weken) met bosentan of placebo. Co-primaire uitkomstmaten zijn pulmonale vasculaire weerstand en 6MWT. Kwaliteit van leven is exploratief gemeten middels de SF-36. Klinische verslechtering is gedefinieerd als overlijden, longtransplantatie, of ziekenhuisopname als gevolg van pulmonale hypertensie.<sup>10</sup>

### *Indirecte vergelijking 'CHEST-1' en 'BENEFIT'*

#### *Baselinekarakteristieken*

In de CHEST-1-studie waren patiënten gemiddeld 59 jaar oud, 72% van de patiënten was inoperabel (riociguatgroep: 70%; placebo: 77%) en 28% postoperatief. Van patiënten in de riociguatgroep had 27%, en in de placebogroep 32% WHO functionele klasse II, 68% (riociguat) en 62% (placebo) klasse III en 2% (placebo) en 5% (placebo) klasse IV. Op baseline was de gemiddelde 6MWT  $342 \pm 82$  en  $356 \pm 75$ m voor patiënten in de riociguatgroep resp. placebogroep. Er waren geen statistisch significante verschillen in baselinekarakteristieken tussen patiënten in de riociguatgroep en patiënten in de placebogroep. De subgroepen patiënten met eerder PEA hadden gemiddeld een baseline 6MWT ( $\pm$  s.d.) van  $374 \pm 72$  resp.  $360 \pm 78$  meter voor placebo resp. riociguat, en inoperabele patiënten hadden een baseline 6MWT van  $351 \pm 75$  resp.  $335 \pm 83$  meter.<sup>7,11</sup>

In de BENEFIT-studie waren patiënten gemiddeld 63 jaar en was 72% inoperabel (28% van de patiënten had een PEA ondergaan). In de placebogroep had 28% van de patiënten WHO functionele klasse II, 70% klasse III en 2% klasse IV. In de bosentangroep was dit 29%, 66% resp. 4%. Baseline 6MWT is  $345 \pm 83$  en  $340 \pm 85$  meter bij de patiënten in de placebogroep resp. bosentangroep. De subgroepen patiënten met eerder PEA hadden gemiddeld een baseline 6MWT (95% BI) van 347 (309-384) resp. 381 (366-401) meter voor placebo resp. bosentan, en inoperabele patiënten hadden een baseline 6MWT van 344 (320-367) resp. 322 (294-349) meter.<sup>10</sup>

#### *Resultaten (bijlage 4)*

In CHEST-1 kreeg ruim driekwart van de patiënten de maximale dosering (2,5 mg 3dd). Er werden op de 6MWT (primaire uitkomstmaat) en EQ5D statistisch significante verschillen gevonden in het voordeel van riociguat vergeleken met placebo, na 16 weken follow-up. Het gemiddelde verschil in 6MWT was 46 meter ( $p < 0,001$ ) en EQ5D verschilde 0,13 punten, een verschil dat als klinisch relevant kan worden beschouwd. De verschillen in 'living with pulmonary hypertension' (LPH) kwaliteit van leven waren niet statistisch significant (-6 punten op een schaal van 0 (best mogelijk) tot 105 (slechtst mogelijk);  $p = 0,1$ ). De statistische analyse van beide kwaliteit van leven schalen is echter exploratief van aard vanwege de hiërarchische testprocedure. De incidentie van klinische verslechtering was 2% in de riociguatgroep en 6% in de placebogroep en verschilde niet statistisch significant tussen beide groepen ( $p = 0,17$ ).<sup>9</sup>

De resultaten op 6MWT waren consistent na één jaar follow-up ( $n = 172$ ) op basis van de CHEST-2 open label extensiestudie ( $n = 237$  bij aanvang). Ten opzichte van baseline bij CHEST-1 had na 1 jaar follow-up 47% verbeterde, 50% gelijk gebleven en 3% verslechterde WHO functionele klasse ( $n = 176$ ). Lost-to-follow-up was 11% in de extensiestudie.<sup>12</sup>

In de BENEFIT-studie werden statistisch significante verschillen voor bosentan ten opzichte van placebo alleen gevonden op de hemodynamische uitkomstparameters maar niet op de co-primaire uitkomstmaat 6MWT.<sup>10</sup>

De verschillen in andere niet-hemodynamische eindpunten waren statistisch niet-significant: 6MWT verschilde 2 meter in het voordeel van bosentan. Het relatief risico voor verslechtering van kwaliteit van leven, middels de SF-36 exploratief onderzocht, was voor bosentan in verhouding tot placebo 0,82 (95% BI: 0,38-1,76) en voor verbetering 1,07 (95% BI: 0,74-1,53). De absolute SF-36 uitkomsten zijn niet bekend. Er was geen verschil in tijd tot klinische verslechtering tussen beide groepen (hazard ratio: 0,63; 95% BI: 0,15-2,64). 11 patiënten zijn uit de analyse geëxcludeerd omdat zij achteraf operabel werden bevonden.

Tevens zijn 6 patiënten uit de 6MWT-analyse geëxcludeerd vanwege ontbrekende data en er geen imputatie kon plaatsvinden.<sup>10</sup>

#### *Subgroepanalyses*

Het verschil in 6MWT tussen riociguat en placebo lijkt groter te zijn bij de pre-gespecificeerde subgroep inoperabele patiënten (6MWT gemiddeld verschil: 54 m (95% BI: 29-78)) dan bij de subgroep patiënten met eerder PEA (gemiddeld verschil: 26 m (95% BI: -16-68)). Er was echter geen statistisch significante interactie tussen behandeling met riociguat en inoperabel/eerder PEA ( $p=0,26$ ). Een vergelijkbaar verschil is te zien bij patiënten met WHO functionele klasse I of II ( $n=83$ ), met een 6MWT verschil van 24 meter ten opzichte van WHO functionele klasse III of IV ( $n=177$ ) met een 6MWT verschil van 54 meter. Ook hier is er geen sprake van een statistisch significante interactie ( $p=0,21$ ). Er moet worden opgemerkt dat het vooral patiënten met functionele klasse II of III betreft, met 3 patiënten klasse I en 10 patiënten klasse IV. Ook bij behandeling met bosentan lijken de effecten positiever bij inoperabele patiënten dan bij patiënten met eerder PEA, met een gemiddelde toename in 6MWT van 8 m (95% BI: -25,1-41,5 ten opzichte van baseline) dan in de subgroep patiënten met eerder PEA: -12 m [95% BI: -41 - 17], vergeleken met placebo. WHO functionele klasse subgroepen zijn niet gespecificeerd in de BENEFIT-studie.<sup>9,10</sup>

### 3.2.2

#### *Discussie*

De patiënten in CHEST-1 en BENEFIT zijn wat betreft baselinekarakteristieken goed vergelijkbaar, met eenzelfde proportie patiënten die inoperabel/postoperatief zijn, met vergelijkbare WHO klasse en overeenkomende baseline 6-MWT. Ook zijn de effecten in de placeboarm van beide studies wat betreft 6MWT redelijk vergelijkbaar, met een afname van 6 meter (s.d. 84) in CHEST-1 en een toename van 1 meter (95% BI: -18 - 20) in BENEFIT. Het doen van een indirecte vergelijking van de uitkomsten lijkt daarom valide. Tevens zijn binnen de twee studies de patiëntkenmerken ongeveer gelijk verdeeld over de armen.

Op basis van een indirecte vergelijking tussen CHEST-1 en BENEFIT lijkt riociguat tot betere uitkomsten te leiden dan bosentan op uithoudingsvermogen (gemeten middels de 6-MWT) en kwaliteit van leven. De 6MWT verschilt statistisch significant tussen riociguat en placebo (verschil: 46 meter), maar niet tussen bosentan en placebo (verschil: 2 meter), uitgaande van een gemiddelde baseline 6MWT van 347 meter. Kwaliteit van leven is in beide studies met verschillende instrumenten gemeten (EQ-5D, LPH en SF-36) wat een vergelijking bemoeilijkt. Wel is het verschil in EQ-5D tussen riociguat en placebo, weliswaar op basis van een exploratieve analyse, statistisch significant, en zijn er geen statistisch significante verschillen tussen bosentan en placebo op basis van SF-36. Het is niet bekend wat de validiteit is van de LPH-vragenlijst, die gebaseerd is op de Minnesota Living With Heart Failure vragenlijst, voor CTEPH.

In de BENEFIT-studie zijn alleen statistisch significante verschillen gevonden op hemodynamische parameters voor bosentan vergeleken met placebo, waaronder een 24% afname t.o.v. baseline in pulmonale vaatweerstand (PVR), het co-primaire eindpunt van de studie. Deze uitkomstmaten zijn echter niet in deze beoordeling betrokken omdat de klinische relevante ervan beperkter is dan de 6-MWT of kwaliteit van leven.

De EMA beschouwt de 6MWT, met follow-up van 3 tot 6 maanden, als een valide eindpunt, maar betoogt ook dat de klinische relevantie ervan beperkt is omdat er geen duidelijke correlatie is aangetoond met harde uitkomstmaten zoals mortaliteit of composietuitkomstmaten waarin morbiditeit en mortaliteit zijn verwerkt.

Hoewel de follow-up in beide studies voldoet aan de EMA richtlijn, kan gesteld worden dat langere termijn follow-up op harde uitkomstmaten gewenst zijn. De uitkomstmaat 'klinische verslechtering' is weliswaar gebruikt in de studie, maar het aantal events gedurende de follow-upduur is te klein om er uitspraken over de effectiviteit van riociguat ten opzichte van placebo op te baseren.

Omdat de verbetering in 6MWT van 46 meter bij riociguat vergeleken met placebo gepaard gaat met een (weliswaar exploratief en secundair eindpunt) significant verschil in kwaliteit van leven op basis van de EQ5D, kan worden gesteld dat er voldoende onderbouwing is voor een klinisch relevant effect van riociguat vergeleken met placebo. Gezien het marginale, niet significante verschil van bosentan vergeleken met placebo van 2 meter op 6MWT en geen duidelijke verschillen in kwaliteit van leven is het aannemelijk dat er klinisch relevante verschillen zijn in gunstige effecten tussen riociguat en bosentan.

#### *Conclusie*

Riociguat leidt tot klinisch relevante verbeteringen ten opzichte van placebo op basis van statistisch significante verschillen in 6MWT en kwaliteit van leven (EQ5D). In onderzoek met bosentan zijn geen statistisch significante verschillen aangetoond in 6MWT en kwaliteit van leven vergeleken met placebo. Er zijn overeenkomsten in opzet, baselinekarakteristieken en uitkomsten in de placeboarmen van beide studies. Er kan daarom op basis van deze indirecte vergelijking worden geconcludeerd dat riociguat tot klinisch relevant betere uitkomsten leidt dan bosentan bij patiënten met inoperabel CTEPH of terugkerende/perisisterende CTEPH na PEA.

### **3.3 Ongunstige effecten**

#### *3.3.1 Evidentie (bijlage 5)*

In de CHEST-1 studie was de uitval als gevolg van ongunstige effecten 3% in de riociguatgroep en 2% in de placebogroep. Mortaliteit was 1% in de riociguatgroep en 3% in de placebogroep. Meest frequente ernstige ongunstige effecten waren rechter hartfalen, syncope en hemoptoë. Deze kwamen bij 1-3% van de patiënten voor en de incidentie verschilde niet veel (maximaal 1%) tussen riociguat en placebo, met uitzondering van hemoptoë wat niet is waargenomen in de placebogroep. Verder traden op in de riociguat- en placebogroep: hoofdpijn (25% resp. 14%), duizeligheid (23% resp. 12%), dyspepsie (18% resp. 8%), nasofaryngitis (16% resp. 9%), misselijkheid (11% resp. 8%), braken (10% resp. 3%), diarree (10% resp. 5%), hypotensie (9% resp. 3%). Ongunstige effecten die aanzienlijk vaker voorkwamen in de placeboarm dan in de riociguatarm waren perifeer oedeem (20% resp. 16%), hoesten (18% resp. 5%) en dyspneu (15% resp. 5%).<sup>7,9,11</sup>

In de BENEFIT-trial trad uitval op als gevolg van ongunstige effecten bij 3% in de bosentangroep en 5% in de placeboarm. Eén patiënt in elke arm kwam te overlijden. Rechter hartfalen was het meest frequente ernstige ongunstige effect en trad op bij 3% van de patiënten in de bosentangroep en 4% in de placebogroep; verslechtering van pulmonale hypertensie trad op bij 3% resp. 1%. Verder trad op voor bosentan en placebo: perifeer oedeem (13% resp. 8%), abnormale leverfunctie (8% resp. 1%), hoofdpijn (7% resp. 1%), nasofaryngitis (5% resp. 3%), vertigo (5% resp. 1%), palpitaties (5% resp. 0%), verhoogd alanine- of aspartaataminotransferase trad op bij 15% resp. 4%. Voor bosentan zijn bij post-marketingstudies, bij andere indicaties dan CTEPH, incidentele gevallen van levercirrose en leverfalen geconstateerd.<sup>10,13</sup>

### 3.3.2

#### *Discussie*

Hoofdpijn komt als frequent ongunstig effect, en rechter hartfalen als ernstig ongunstig effect, voor bij zowel riociguat als bosentan. Bij riociguat is verder misselijkheid, braken, dyspepsie en perifeer oedeem gerapporteerd terwijl bij bosentan afwijkende leverfunctiewaarden, vochtretentie en oedeem zeer vaak optreden. Syncope, ernstige hemoptoë en longbloeding zijn waargenomen bij riociguat terwijl enkele incidenten van levercirrose en leverfalen bij gebruik met bosentan zijn gerapporteerd. De bijwerkingenprofielen van beide middelen zijn dus niet geheel overeenkomstig. Er is echter sprake van een disbalans van enkele ongunstige effecten in de placeboarm tussen beide studies. Zo komt hoofdpijn voor bij 14% van de patiënten in de placeboarm in de CHEST-1-studie en 1% in BENEFIT en is de incidentie perifeer oedeem 20% in de placeboarm van CHEST-1 en 8% in BENEFIT. Dit maakt dat de ongunstige effecten tussen de twee studies minder goed vergelijkbaar zijn. 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.

### 3.3.3

#### *Conclusie*

Zowel riociguat als bosentan worden geassocieerd met hoofdpijn en (perifeer) oedeem, maar verschillen wat betreft het voorkomen van de ernstige ongunstige effecten syncope, hemoptoë en longbloeding (riociguat) en levergerelateerde ernstige ongunstige effecten (bosentan). Er is echter niet met voldoende vertrouwen een vergelijking te maken in incidentie ongunstige effecten tussen riociguat en bosentan op basis van een indirecte vergelijking tussen de belangrijkste studies CHEST-1 en BENEFIT, vanwege verschillende incidenties tussen beide placebogroepen. De incidentie van ernstige ongunstige effecten van beide middelen is beperkt. Ondanks onzekerheden in de evidentie omtrent de ongunstige effecten lijken uit de voorliggende gegevens de bijwerkingenprofielen van riociguat en bosentan in grote lijnen overeen te komen..

## 3.4

### **Ervaring**

Riociguat is in 2014 geregistreerd. Bosentan is in 2002 op de markt gekomen, maar behandeling bij CTEPH betreft off-labelgebruik. Het is niet bekend hoeveel patiënten er voor CTEPH zijn behandeld met bosentan. Op basis van de incidentie van CTEPH kan verwacht worden dat de ervaring nog beperkt is.

**Tabel 1. Ervaring met riociguat en bosentan**

	<i>riociguat</i>	<i>bosentan</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	X
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

### 3.4.1

#### *Conclusie*

De ervaring van riociguat en bosentan bij CTEPH is beperkt.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Riociguat: Gelijktijdig gebruik met PDE-5 remmers; ernstige leverinsufficiëntie; zwangerschap; patiënten met SBD < 95 mm Hg bij de start van de behandeling.<sup>7</sup>

Bosentan: Matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C), uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALT), hoger dan driemaal de bovengrens van normaal, gelijktijdig gebruik van ciclosporine A, zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken.<sup>13</sup>

#### *Specifieke groepen*

Riociguat: Het gebruik van riociguat bij kinderen en adolescenten die in de groei zijn dient te worden vermeden. Het gebruik van riociguat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die worden gedialyseerd. Personen die roken dienen het advies te krijgen te stoppen met roken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met riociguat. Riociguat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.<sup>7</sup>

Bosentan: Er zijn geen dosisaanpassingen noodzakelijk voor patiënten ouder dan 65 jaar, bij patiënten met een nierfunctiestoornis of die dialyse ondergaan, of bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A).<sup>13</sup>

#### *Interacties*

De klaring van riociguat en bosentan verloopt voor het grootste deel via cytochroom P450 gemedieerde oxidatieve metabolisatie. Gelijktijdige toediening met middelen die dezelfde klaringsroute gebruiken, kunnen leiden tot verhoogde of verlaagde blootstelling en dient bij voorkeur te worden vermeden.

Riociguat: Geneesmiddelen die sterke remmers zijn van P-gp/BCRP dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Remmers van UDP-glycotransferasen (UGT) 1A1 en 1A9 kunnen potentieel de blootstelling aan M1, de farmacologisch actieve metaboliet van riociguat, verhogen. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de pH in het bovenste deel van het maag-darmkanaal verhogen, kunnen leiden tot een lagere orale biologische beschikbaarheid. Bij rokers is de blootstelling aan riociguat met 50-60% verlaagd.<sup>7</sup>

Bosentan: De combinatie met CYP2C9-remmers is niet onderzocht.<sup>13</sup>

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Riociguat: Indien symptomen van pulmonaal oedeem optreden, dient de mogelijkheid van geassocieerde pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) te worden overwogen en dient de behandeling met riociguat te worden gestaakt. Het gebruik van riociguat dient te worden vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige hemptoë en patiënten die eerder bronchiale arteriële embolisatie hebben ondergaan. In geval van bloeding van de luchtwegen dient de voorschrijver regelmatig de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling af te wegen. Artsen dienen, voordat zij riociguat voorschrijven, zorgvuldig te overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen negatieve gevolgen kunnen ondervinden van vasodilerende effecten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde kans op hypotensie, waaronder patiënten ouder dan 65 jaar. De individuele dosistitratie dient extra voorzichtig te worden uitgevoerd bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <50-30 ml/min), matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) en bij patiënten ouder dan 65 jaar.<sup>7</sup>

Bosentan: Behandeling mag alleen worden gestart als de systemische systolische

bloeddruk hoger is dan 85 mm Hg. In geval van klinische symptomen van leverschade moet de behandeling met bosentan worden beëindigd en mag deze niet worden hervat. Bosentan kan hormonale anticonceptie inactief maken en tijdens de behandeling met bosentan kan niet worden volstaan met hormonale anticonceptie. De mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening dient in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij behandeling met bosentan. Er wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie, vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Bij gelijktijdige behandeling met ritonavir-versterkte proteaseremmers, sildenafil en simvastatine dient gecontroleerd te worden op hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen volgens de aanwijzingen in de SPC.<sup>13</sup>

#### 3.5.1 *Discussie*

Riociguat kent meer contra-indicaties dan bosentan, maar kan in tegenstelling tot bosentan wel worden toegepast bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Beide middelen worden door interacties met andere geneesmiddelen beperkt in hun toepasbaarheid. Bij beide middelen bestaan relevante voorzorgen die in acht moeten worden genomen en die controles vereisen.

#### 3.5.2 *Conclusie*

De toepasbaarheid van riociguat en bosentan is even groot.

### 3.6 **Gebruiksgemak**

**Tabel 2. Gebruiksgemak van riociguat en bosentan**

	<i>riociguat</i> <sup>7</sup>	<i>bosentan</i> <sup>13</sup>
toedieningswijze	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	3dd	2dd

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de toedieningswijze en -frequentie tussen riociguat en bosentan (tabel 2). Bij bosentan moeten de leveraminotransferasewaarden voorafgaand aan de start van de behandeling, vervolgens maandelijks, alsmede 2 weken na elke dosisverhoging, worden gemeten. Tevens wordt aanbevolen om het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaande aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden.<sup>13</sup>

#### 3.6.1 *Discussie*

Er zijn geen aanwijzingen dat het verschil in gebruiksgemak (driemaaldaags versus tweemaaldaags) leidt tot relevante verschillen in klinische uitkomsten.

#### 3.6.2 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van riociguat en bosentan is even groot.

### 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Op basis van een indirecte vergelijking lijkt riociguat tot een klinisch relevant verschil te leiden in gunstige effecten ten opzichte van bosentan bij de behandeling van patiënten met inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling, met NYHA functionele klasse II of III.

Ondanks onzekerheden in de evidentie omtrent de ongunstige effecten lijken uit de voorliggende gegevens de bijwerkingenprofielen van riociguat en bosentan in grote lijnen overeen te komen

Bij de behandeling van patiënten met inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling, met NYHA functionele klasse II of III heeft riociguat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bosentan.



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

Bij patiënten met chronische tromboembolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een operatieve ingreep eerste keus. Inoperabiliteit dient te worden beoordeeld door een pulmonale hypertensie team waar een chirurg die ervaring heeft met pulmonale endarterectomie deel van uitmaakt. Bij inoperabele patiënten, of bij patiënten die persisterende of recidiverende CTEPH met NYHA klasse II of III hebben na operatieve behandeling, zijn bij gebruik van riociguat verbeteringen van het inspanningsvermogen aangetoond. De effectiviteit van riociguat is echter niet aangetoond op harde uitkomstmaten zoals overleving of ziekte gerelateerde morbiditeit.



## 5 Literatuur

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;
3. Klok FA, Huisman MV. Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2010;7:315-20.
4. CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arterieele trombose. 2008. via <http://www.diliguide.nl/document/415/file/pdf/>.
5. Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten in Nederland. 2010;
6. 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,%28-1%29,I&HD=130605-0924&HDR=G1&STB=T>.
7. EMA. SPC riociguat. 2014. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf).
8. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf).
9. 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.
10. 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.
11. EMA. EPAR riociguat. 2014. via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002737/WC500165036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf).
12. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2014;

13. EMA. SPC bosentan. 2013. via  
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf).

14. Becattini C, Manina G, Busti C, et al. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010;126:e51-e56.

## 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
Ghofrani, 2013 <sup>9</sup>	Fase 3 multicenter, dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT [mITT*] 'CHEST-1'	261	Patiënten met CTEPH 18-80 jaar: inoperabel of persistente of terugkerende pulmonale hypertensie na PEA. 6MWT 150-450 m, gemiddelde pulmonale arteriële druk $\geq 25$ mm Hg.	Riociguat Vs Placebo	Primair: 6MWT Secundair: EQ5D Klinische verslechtering
Simonneau, 2014 <sup>12</sup>	Open-label extensiestudie	237	Geschikte patiënten uit CHEST-1	Riociguat	6MWT, WHO functionele klasse (exploratief)
Jaïs, 2008 <sup>10</sup>	Multicenter, placebogecontroleerd, dubbelblinde RCT 'BENEFIT' [PP**]	155	Patiënten met CTEPH 18-80 jaar: inoperabel of persistent of terugkerende pulmonale hypertensie na PEA, 6MWT < 450 m, mPAP $\geq 25$ mm Hg, pulmonale wiggedruk < 15 mm Hg, rust PVR $\geq 300$ dyn*s*cm <sup>-5</sup> .	Bosentan Vs Placebo	Co-primair: 6MWT SF-36 Klinische verslechtering
<p>Afkortingen: mITT: modified intention-to-treat; PP: per protocol; 6MWT: 6 minute walking test; EQ5D: EuroQoL 5D; TCCW: tijd tot klinische verslechtering; mPAP: gemiddelde pulmonale arteriële druk; PVR: pulmonale vaatweerstand</p> <p>* In de mITT-populatie werden patiënten opgenomen die ten minste één dosis studiemedicatie hadden ontvangen</p> <p>** Patiënten die in retrospect operabel werden bevonden door een commissie, werden geëxcludeerd uit de primaire analyse</p>					

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Simonneau, 2013 'CHEST-2'	Abstract
Becattini, 2010 <sup>14</sup>	Systematische review en meta-analyse van bosentan bij CTEPH: ook niet-gecontroleerde studies (case series, case-control, case report, totaal n=175) geïncludeerd. De enige geïncludeerde RCT (Jais et al, 2008, n=155) bespreken wij in deze beoordeling apart.

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
European Society of Cardiology <sup>1</sup>	2009	Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
European Society of Cardiology <sup>2</sup>	2014	2014 Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism
EMA <sup>7</sup>	2014	Samenvatting van de productkenmerken riociguat
EMA <sup>11</sup>	2014	European Public Assessment Report (EPAR) riociguat
EMA <sup>13</sup>	2013	Samenvatting van de productkenmerken bosentan
CBO <sup>4</sup>	2008	Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose

Bijlage 4: Gunstige effecten van riociguat bij patiënten met inoperabele CTEPH of persistente of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling, indirecte vergelijking met bosentan

	<i>Ghofrani, 2013<sup>9</sup></i> 'CHEST-1'				<i>Jaïs, 2008<sup>10</sup></i> 'BENEFIT'			
	<i>riociguat</i> (n = 173)	<i>placebo</i> (n = 88)	<i>Least-squares mean difference* (95% BI)</i>	<i>p</i>	<i>bosentan</i> (n = 77)	<i>placebo</i> (n = 80)	<i>Vershil (95% BI)</i>	<i>P</i>
6MWD (verschil t.o.v. baseline, gem. m ± SD)	39 ± 79	-6 ± 84	46 (25-67)	<0,001	2,9 (95% BI: -13 - 19)	0,8 (95% BI: -18 - 20)	2,2 (-23-27)	0,54 (n.s.)
EQ-5D (verschil t.o.v. baseline, score ± SD)	0,06 ± 0,28	-0,08 ± 0,34	0,13 (0,06-0,21)	<0,001**	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Afkortingen: 6MWT: 6 minute walking test (afgelegde loopafstand in 6 minuten) na 16 weken behandeling, verschil t.o.v. baseline; BI: betrouwbaarheidsinterval; gem.: gemiddelde; SD: standaarddeviatie; n.s.: niet significant; n.b.: niet bepaald

\* Analysis of covariance (ANCOVA) voor verschil t.o.v. baseline tot laatste meting

\*\* Exploratief van aard vanwege hierarchische testprocedure



## Bijlage 5: Ongunstige effecten van riociguat bij patiënten met inoperabele CTEPH of persistente of recidiverende chronische CTEPH na chirurgische behandeling

	<i>riociguat</i> <sup>7,9,11</sup>	<i>bosentan</i> <sup>10,13</sup>
meest frequent	Hoofdpijn, duizeligheid, dyspepsie, perifeer oedeem, misselijkheid, diarree, braken	Hoofdpijn, afwijkende leverfunctietest, oedeem, vochtrententie
ernstig	Hemoptoë, longbloeding, rechter ventriculair hartfalen	Levercirrose, leverfalen, rechter ventriculair hartfalen

Kostenconsequentieraming riociguat  
Adempas® bij de behandeling van CTEPH

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 17 februari 2015  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer	2014140759
Contactpersoon	dhr. C. Streuper
Afdeling	Pakket
Fabrikant	Bayer



## Inhoud

**Colofon—1**

**Inleiding—5**

<b>1</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Kosten per patiënt per jaar—7
1.3	Marktpenetratie & overzicht aannames—8
1.4	Substitutie—8
<b>2</b>	<b>Kostenconsequentieraming—11</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—15</b>



## Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als riociguat (Adempas®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### **Geregistreerde indicatie**

Riociguat (Adempas®) is geregistreerd voor "de behandeling van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH). Behandeling van volwassen patiënten met WHO functionele klasse (FC) II tot III met

- inoperabele CTEPH
- persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling

ter verbetering van het inspanningsvermogen."<sup>1</sup>

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met bosentan. Bosentan is echter geregistreerd voor PAH maar niet voor CTEPH.

### **Patiëntenpopulatie**

Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld dat riociguat bij de behandeling van inoperabele CTEPH of persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van bosentan.

---

### **Bijzonderheden**

Riociguat is een weesgeneesmiddel en ook geregistreerd voor de behandeling van een andere vorm van pulmonale hypertensie, namelijk pulmonale arteriële hypertensie (PAH).<sup>1</sup>





# 1 Uitgangspunten

## 1.1 Aantal patiënten

Gegevens over de prevalentie en incidentie van CTEPH in Nederland zijn slechts zeer beperkt beschikbaar. De incidentie van CTEPH wordt in een rapport van de Hartstichting geschat op 14 patiënten per jaar.<sup>1</sup> Uitgaande van 16.574.989 inwoners in Nederland in 2010 (CBS) komt dat neer op 0,084 per 100.000.<sup>2</sup> De prevalentie van CTEPH (2009) wordt geschat op 0,69 per 100.000 inwoners (114 patiënten totaal). De incidentie van CTEPH na een doorgemaakte PE is geschat op 1,5%, hoewel de range van verschillende schattingen uiteenloopt van 0,1% tot 9%. Er is vermoedelijk wel sprake van onderdiagnose<sup>1,2</sup> Het is waarschijnlijk dat er op dit moment minder sprake is van onderdiagnose. Om een schatting te maken van de hoeveelheid CTEPH patiënten die in Nederland gediagnosticeerd worden, is gebruik gemaakt van een expert panel dat is georganiseerd door de aanvrager. Volgens dit expert panel van het St. Antonius ziekenhuis in Nieuwegein (Nederlands expertisecentrum CTEPH) werden er in de afgelopen jaren in hun ziekenhuis jaarlijks circa 60-70 CTEPH patiënten gediagnosticeerd. Zij schatten dat er in Nederland per jaar tussen de 100 en 120 nieuwe CTEPH patiënten worden gediagnosticeerd.<sup>3</sup> Ongeveer 35% van deze patiënten is inoperabel en komt dus in aanmerking voor behandeling met riociguat.<sup>4,5,6</sup> Van de patiënten die wel worden geopereerd zal naar verwachting 10-20% hierna klachten behouden of ervaart na enige tijd een terugkeer van klachten.<sup>7,8,9</sup> Dit alles bij elkaar nemende resulteert in een totaal aantal patiënten van 48 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met riociguat (zie tabel 1). Net als in eerdere CFH rapporten betreffende de PAH indicatie wordt aangenomen dat de patiëntenaantallen over de jaren constant blijven. Ook wordt aangenomen dat patiënten behandeld met een ander middel niet actief naar riociguat switchen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met CTEPH dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met riociguat**

		2015	2016	2017	Bron
Nieuw gediagnosticeerde patiënten	(100-120)/2	110	110	110	(3)
- waarvan inoperabel	35%	38,5	38,5	38,5	(4-6)
- operabel	65%	71,5	71,5	71,5	(4-6)
Mortaliteit tijdens operatie	5%*71,5	3,58	3,58	3,58	(7,8)
Recidief na operatie	15%	10	10	10	(7-9)
Totaal aantal CTEPH patiënten dat jaarlijks voor riociguat in aanmerking komt (afgerond)	38,5+10	50	100	150	

## 1.2 Kosten per patiënt per jaar

### Dosering

De aanbevolen dosering voor riociguat is:

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

Onderhoudsdosering: maximaal 3dd 2,5 mg, op basis van dosistitratie<sup>1</sup>

De aanbevolen dosering voor bosentan is tweemaal daags 125 mg.

De aanbevolen dosering voor sildenafil is driemaal daags 20 mg.  
Duur van gebruik: levenslang.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van riociguat, bosentan en sildenafil bij CTEPH**

	riociguat	bosentan	sildenafil
Dagelijkse dosering*			
aantal/dag	3	2	3
mg. per tablet	Variabel (0,5/1/1,5/2/2,5)	125	20
Grootte Flacon	42 stuks	56 stuks	90 stuks
Prijs flacon	€1.198**	€2.352	€591
Totale kosten per dag	€85,60	€84,02	€19,70
Therapietrouw 85%			
Totale kosten per jaar per patiënt	€ 26.557	€ 26.067	€ 6.112

\* gebaseerd op de DDD van de WHO \*\*Flat pricing: alle sterktes hebben dezelfde prijs.

### 1.3

#### Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Klinische experts gaven tijdens consultatie aan dat de therapietrouw tussen de 80 en 90 % zal liggen. In deze kostenschatting wordt daarom uitgegaan van een therapietrouw van 85%.
- Er wordt een minimale marktpenetratie van 60% aangehouden en een maximale marktpenetratie van 90%.

### 1.4

#### Substitutie

Riociguat is het eerste geneesmiddel dat is geregistreerd voor CTEPH. Momenteel worden CTEPH patiënten veelal off-label behandeld met de middelen bosentan of sildenafil. Uit de Nederlandse studie van Scholzel et al. bleek dat 71,8% van de CTEPH patiënten met bosentan behandeld werd en 6,3% met sildenafil.<sup>10</sup> De overige patiënten werden met epoprostenol of niet behandeld (22%). Het expertpanel van het Sint Antonius ziekenhuis bevestigde de correctheid van deze percentages.<sup>4</sup>

Tabel 3 geeft de berekening van de substitutie kosten weer, gebaseerd op bovenstaande aannames.

**Tabel 3. Berekening substitutie in de basecase analyse voor de jaren 2015-2017**

Jaar	Geneesmiddel	Markt-penetratie bosentan / sildenafil	Markt-penetratie riociguat	Aantal CTEPH patiënten	Geneesmiddel Kosten/Pt/Jr	Totale substitutie kosten / Jr
2015	Bosentan	71,80%	60%	50	€ 26.061	€ 561.354
	Sildenafil	6,30%	60%	50	€ 6.112	€ 11.552
2016	Bosentan	71,80%	75%	100	€ 26.061	€ 1.403.385
	Sildenafil	6,30%	75%	100	€ 6.112	€ 28.879
2017	Bosentan	71,80%	90%	150	€ 26.061	€ 2.526.093
	Sildenafil	6,30%	90%	150	€ 6.112	€ 51.982

Beroepsvereniging NVALT geeft aan dat in het andere expertisecentrum voor PH in Nederland, het VUMC in Amsterdam, vooral sildenafil wordt gegeven (in ca 70% van de gevallen) en dat slechts ca 20% van de CTEPH patiënten bosentan krijgen.<sup>11</sup> Deze data zijn echter niet gepubliceerd en worden daarom niet in de basecase analyse meegenomen. Wel is er een scenario analyse gedaan waarbij bij de berekening voor substitutie de percentages voor beide expertisecentra worden gemiddeld, en dus wordt er aangenomen dat in Nederland 46% van de CTEPH patiënten bosentan krijgt en 38% sildenafil (tabel 4).

**Tabel 4. Berekening substitutie in de basecase analyse voor de jaren 2015-2017**

Jaar	Geneesmiddel	Markt-penetratie bosentan / sildenafil	Markt-penetratie riociguat	Aantal CTEPH patiënten	Geneesmiddel Kosten/Pt/Jr	Totale substitutie kosten / Jr
2015	Bosentan	46%	60%	50	€ 26.061	€ 297.095
	Sildenafil	38%	60%	50	€ 6.112	€ 84.345
2016	Bosentan	46%	75%	100	€ 26.061	€ 742.739
	Sildenafil	38%	75%	100	€ 6.112	€ 210.861
2017	Bosentan	46%	90%	150	€ 26.061	€ 1.336.929
	Sildenafil	38%	90%	150	€ 6.112	€ 371.299



## 2 Kostenconsequentieraming

In tabel 5 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer riociguat aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie CTEPH.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het overige gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 5: Kostenconsequentieraming van de totale kosten van de toevoeging van riociguat aan het behandelarsenaal voor CTEPH**

Jaar	Markt-penetratie	# patiënten	Riociguat Kosten/ Pt/Jr	KCR riociguat / jaar	KCR Inclusief substitutie
2015	60%	50	€26.557	€796.710	€ 223.805
2016	75%	100	€26.557	€1.991.775	€ 559.511
2017	90%	150	€26.557	€3.585.195	€ 1.007.120

In het scenario waarbij substitutie berekend is met deels ongepubliceerde data over marktpenetratie voor bosentan en sildenafil komt de KCR uit op ruim €400.000, ruim €1 miljoen en ruim €1,8 miljoen voor respectievelijk 2015, 2016 en 2017.



### 3 Conclusie

Rekening houdend met bovenstaande aannames zal uitbreiding van nadere voorwaarden van het GVS van riociguat (Adempas®) bij CTEPH gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €1 miljoen en €1,8 miljoen in 2017.

*De bespreking van deze kostenconsequentieraming is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 februari 2015*





## 4 Referenties

---

- <sup>1</sup> Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten in Nederland. 2010;
- <sup>2</sup> 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>
- <sup>3</sup> Verslag overleg vergoeding riociguat. 21-7-2014 St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein.
- <sup>4</sup> Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 177(10):1122-7.
- <sup>5</sup> Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-1981.
- <sup>6</sup> Bonderman D et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):325-31
- <sup>7</sup> Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies? *Eur Respir Rev* 2013; 22: 258-264.
- <sup>8</sup> Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013 41(4):985-90.
- <sup>9</sup> Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19:115,64-67
- <sup>10</sup> Scholzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, Snijder RJ. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung*. 2012 Apr;190(2):161-7.
- <sup>11</sup> Communicatie tussen het Zorginstituut en de werkgroep PH NVALT

## Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 16 februari 2015

### 21<sup>e</sup> vergadering van de werkommissie Geneesmiddelen

#### Agendapunt 4

#### **riociguat, (Adempas®), uitbreiding nadere voorwaarden**

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Riociguat is geregistreerd voor de behandeling van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) en pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Voor de indicatie PAH is een marginale toetsing ingediend. In de huidige beoordeling wordt uitbreiding van de nadere voorwaarden voor de indicatie CTEPH gevraagd. Riociguat is het eerste middel dat voor deze indicatie is geregistreerd. De aandoening wordt nu voor het grootste deel behandeld met bosentan dat off-label wordt voorgeschreven. Bosentan is naast riociguat het enige geneesmiddel dat in gerandomiseerde setting is onderzocht.

##### FT-rapport

##### Discussie

De WAR is het eens met het concept oordeel van therapeutische meerwaarde.

Een voorstel van een commissielid is om nader te specificeren welke proportie patiënten functionele klasse II en III hebben in de BENEFIT-studie, zoals dat ook is gedaan voor de CHEST-studie. Een verschil in de placeboarmen van de incidentie van sommige ongunstige effecten doet vermoeden dat ofwel de bijwerkingen tussen de studies anders zijn geregistreerd of dat er toch een verschil in patiëntkenmerken tussen de studies is. Zo is voor hoofdpijn in de CHEST-1 studie in de placebogroep 14% hoofdpijn gemeld. In de BENEFIT-studie is dit in de placebogroep 1%. Het voorstel is dat de conclusie met betrekking tot de ongunstige effecten terughoudender wordt geformuleerd.

Bij de contra-indicaties staat 'gelijktijdig gebruik met nitraten of stikstofmonoxide-donoren (zoals amylnitriet)'. Dit middel wordt echter vooral recreatief gebruikt en het is daarom niet passend om dit in het rapport op te nemen.

Het voorstel is om duidelijker in het rapport aan te geven dat in de CHEST-1 studie de resultaten gemeten zijn na 16 weken.

Bij de resultaten van de gunstige effecten staat 'De statistische analyse van beide kwaliteit van leven schalen is echter exploratief van aard vanwege de hiërarchische test procedure. De incidentie klinische verslechtering was 2% in de riociguatgroep en 6% in de placebogroep en verschilde niet statistisch significant tussen beide groepen ( $p=0,17$ ).'. Het is de commissie niet geheel duidelijk wat hiermee wordt bedoeld.

Het gemiddelde verschil in 6MWT was 46 meter ( $p<0,001$ ) en EQ5D verschilde 0,13 punten. Een WAR-lid licht toe dat de verbetering op 6MWT klinisch relevant is, maar of dat voor de kwaliteit van leven ook opgaat is moeilijker om te duiden. Een WAR-lid geeft aan dat een EQ5D verschil van 0,13 punten klinisch relevant is. Het verzoek is om dit nader in het rapport toe te lichten. Het voorstel is om in het rapport deze twee feiten niet ieder voor zich te gebruiken om de conclusie te versterken en de conclusie hierover in het rapport te laten zoals deze is, ook omdat de studie niet gepowered was voor onderzoek naar kwaliteit van leven. Bij de conclusie over de ongunstige effecten staat dat zowel riociguat als bosentan worden geassocieerd met rechter hartfalen. Dit is echter niet zozeer geassocieerd met de geneesmiddelen maar met de onderliggende aandoening.

Bij hemoptoë is het voorstel om bij ongunstig effect extra te belichten door ook de getallen hierbij te noemen.

##### FT-rapport

##### Advies van de WAR aan het Zorginstituut

Het advies van de WAR is dat bij de behandeling van inoperabele of na operatie persisterende/recidiverende CTEPH riociguat een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van bosentan.

#### FE-rapport

##### Inleiding

De aanvrager claimt dat behandeling met riociguat een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van CTEPH. Het Zorginstituut vermoedt dat de werkelijke ICER hoger is dan gerapporteerd, en riociguat wellicht niet dominant is ten opzichte van bosentan. Door de onzekerheden omtrent het model en de beperkte flexibiliteit in het elektronische model kan er echter geen betrouwbare alternatieve schatting gemaakt worden, en kan er vooralsnog geen uitspraak worden gedaan of riociguat ten opzichte van bosentan een kosteneffectieve interventie is. Het Zorginstituut gaat de fabrikant daarom vragen om een nadere toelichting te geven.

#### FE-rapport

##### Discussie

De WAR is het met het Zorginstituut eens dat de berekening van de kosteneffectiviteit van riociguat bij de behandeling van CTEPH van onvoldoende methodologische kwaliteit is en heeft hierbij nog de volgende opmerkingen.

De mortaliteitsgegevens die de fabrikant gebruikt zijn onbetrouwbaar. De mortaliteit gemeten in een studie van 16 weken is levenslang geëxtrapoléerd, maar de fabrikant heeft de methoden van extrapolatie niet toegelicht of nader onderbouwd. Verder wordt in het model mortaliteit op drie plekken toegepast en op de volgende manier dubbel meegerekend, in het voordeel van riociguat. In de eerste plaats sterven patiënten in een ernstigere gezondheidstoestand eerder. Omdat patiënten op riociguat een kleinere kans op progressie hebben sterven zij dus later. Vervolgens heeft de fabrikant ook nog een aan de behandeling gekoppelde mortaliteit toegevoegd. Dit lijkt een onterechte aanname en zou moeten worden weggelaten uit het model, omdat het een overschatting van de mortaliteit in de bosentan arm betekent.

De kostenverschillen tussen de twee behandelarmen zijn vooral gebaseerd op de geneesmiddelenkosten, terwijl de middelen beide ongeveer even duur zijn. Het verschil in kosten komt dan ook door de hoge withdrawal rate in de riociguat-arm. De onderbouwing van deze withdrawal rate is onvoldoende en lijkt onbetrouwbaar. Per cyclus van vier maanden stoppen 2,5 keer meer patiënten met riociguat dan met bosentan.

De lengte van de cyclus is vier maanden, en niet vier weken zoals in het dossier van de fabrikant wordt aangegeven.

De fabrikant geeft aan dat er een maatschappelijk perspectief wordt gebruikt, terwijl het een gezondheidspectief is. Hierbij wordt ook niet de juiste onderbouwing gegeven. Omdat de EQ-5D resultaten beschikbaar zijn uit de fase 3 studie moeten de utiliteiten direct bepaald worden met de Nederlandse EQ-5D waarden..

Er wordt voorgesteld om in het rapport ook de resultaten van riociguat ten opzichte van BSC mee te nemen.

De beschrijving van de meta-analyse is onvoldoende.

#### KCR

Geen discussie.

#### FE-rapporten

##### Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR onderschrijft de concept conclusies van het Zorginstituut dat:

- de berekening van de kosteneffectiviteit van riociguat bij de behandeling van CTEPH van onvoldoende methodologische kwaliteit is.
- de uitbreiding van nadere voorwaarden van het GVS van riociguat (Adempas®) bij CTEPH gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa €1 miljoen in 2017.

Aan de fabrikant worden aanvullende vragen gesteld met betrekking tot het FE-dossier.