



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**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

0530.2016095099

Datum 18 juli 2016  
Betreft GVS rapport 16/14 selexipag (Uptravi®) bij PAH

**Onze referentie**  
2016095099

**Uw referentie**  
CIBG-16-02410

**Uw brief van**  
13 juni 2016

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 juni 2016 (CIBG-16-02410) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vraag of selexipag (Uptravi®) kan worden opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt plaatsing aan in het cluster 0C02KXAO V, waarin reeds drie middelen zijn opgenomen. Hiermee wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

Selexipag is beschikbaar in de vorm van 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg en 1600 µg filmomhulde tabletten. Het is geïndiceerd voor langdurige behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten met WHO-functionele klasse (FC) II-III, hetzij als combinatietherapie bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn te brengen met een endothelinereceptorantagonist (ERA) en/of een fosfodiësterease type 5 (PDE-5)-remmer, hetzij als monotherapie bij patiënten die niet voor deze behandelingen in aanmerking komen. Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie, waaronder idiopathische en erfelijke PAH, PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen en PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte. De startdosering is 200 µg 2dd, de onderhoudsdosering is maximaal 1600 µg 2dd, op basis van dosistitratie op geleide van verdraagbaarheid.

**Uitkomst beoordeling**

Selexipag (Uptravi®) kan op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0C02KXAO V waarin opgenomen: bosentan, macitentan, ambrisentan en riociguat.

**Advies**

Op grond hiervan adviseren wij u selexipag op te nemen op bijlage 1A in cluster 0C02KXAO V met een standaarddosis van 1902 mcg.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder  
*Hoofd afdeling Zorg Advies*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
18 juli 2016

**Onze referentie**  
2016095099



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport 16/14 Selexipag (Uptravi®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	15 juli 2016
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016036054
Volgnummer	2016075124
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Selexipag (Uptravi®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
  - 2.1.2 Gelijke toedieningweg<sup>1,10-13</sup>—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie<sup>1,10-13</sup>—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—12
- 2.3 Standaarddosering—12
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—13

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—15**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—17**

#### **5 Literatuur—19**

### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies—21**

### **Bijlage 2: Gunstige effecten van selexipag en bosentan bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II of III: indirecte vergelijkingen van placebogecontroleerde onderzoeken—23**





## 1 Inleiding

In de brief van 13 juni 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een marginale toetsing uit te voeren over het geneesmiddel selexipag (Uptravi®).

### 1.1 Selexipag (Uptravi®)

#### *Samenstelling<sup>1</sup>*

200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg, 1600 µg selexipag, filmomhulde tablet.

#### *Geregistreerde indicatie<sup>1</sup>*

Langdurige behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten met WHO-functionele klasse (FC) II-III, hetzij als combinatietherapie bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn te brengen met een endothelinereceptorantagonist (ERA) en/of een fosfodiësterease type 5 (PDE-5)-remmer, hetzij als monotherapie bij patiënten die niet voor deze behandelingen in aanmerking komen.

Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie, waaronder idiopathische en erfelijke PAH, PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen en PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte.

#### *Dosering<sup>1</sup>*

Startdosis: 200 µg 2dd (met tussenpozen van circa 12 uur)

Onderhoudsdosering: maximaal 1600 µg 2dd, op basis van dosistitratie op geleide van verdraagbaarheid.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van selexipag (Uptravi®) stelt dat selexipag onderling vervangbaar is met bosentan, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OC02KXAOV, samen met bosentan. In dit cluster zijn tevens ambrisentan, macitentan, en riociguat opgenomen.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Voor de indicatie PAH zijn verschillende geneesmiddelen in het GVS opgenomen.

Dit zijn:

- drie endotheline-1-receptorantagonisten (ERA) bosentan (Tracleer®), ambrisentan (Volibris®) en macitentan (Opsumit®)
- een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC) riociguat (Adempas®)
- drie prostacycline-analoga iloprost (Ventavis®), epoprostenol (Flolan®), treprostinil (Remodulin®)
- twee fosfodiesterase type 5 (PDE-5)-remmers sildenafil (Revatio®) en tadalafil (Adcirca®)

De orale ERA's bosentan, macitentan en ambrisentan zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster 0C02KXAOV), omdat deze middelen als onderling vervangbaar beschouwd worden.<sup>2,3</sup> Tevens is de sGC-stimulator riociguat als onderling vervangbaar beschouwd met de ERA's en is opgenomen in dit cluster.<sup>4</sup>

Eerder is vastgesteld dat de orale ERA's en prostacycline-analoga niet onderling vervangbaar zijn op grond van een verschil in toedieningsweg (CFH-rapport 02/14). De parenterale prostacycline-analoga epoprostenol en treprostinil zijn ondergebracht in het cluster 0B01ACAPV op bijlage 1A. De per inhalatie toegediende prostacycline-agonist iloprost is opgenomen op bijlage 1B.<sup>5</sup>

Oraal sildenafil werd niet onderling vervangbaar beschouwd met oraal bosentan op grond van een mogelijk klinisch relevant verschil in eigenschappen. 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.<sup>6</sup>

Sildenafil en tadalafil zijn als onderling vervangbaar beschouwd en zijn ondergebracht in cluster 0G04BEAOV op bijlage 1A.<sup>6-8</sup>

Voor selexipag zijn, evenals voor bosentan, ook ernstige bijwerkingen gemeld. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen daarom de middelen bosentan (Tracleer®), ambrisentan (Volibris®), macitentan (Opsumit®) en riociguat (Adempas®) in aanmerking. Dit zijn vier eveneens oraal toegediende middelen, en tevens worden de ERA's in Nederland het meest vaak toegepast bij de behandeling van PAH.<sup>9</sup> Deze vier middelen zijn opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0C02KXAOV.

De fabrikant vraagt opname van selexipag aan in bovengenoemd cluster (0C02KXAOV). 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*

De vier middelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0C02KXAOV (bosentan, ambrisentan, macitentan, en riociguat), zijn alle, evenals selexipag, geïndiceerd voor de hoofdindicatie pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij WHO functionele klasse II en III.<sup>10-13</sup> Binnen de indicatie PAH wordt door de WHO 5 indicatiegroepen onderscheiden. Groep 1, idiopathische (voorheen primaire) pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is gedefinieerd als afwezigheid van oorzaken zoals genoemd in groepen 2 t/m 5, en omvat o.a. bindweefselgeassocieerde PAH en PAH geassocieerd met congenitale hartziekte. Groep 2 is PAH als gevolg van aandoeningen van de linkerharthelft, groep 3 als gevolg van een longaandoening, hypoxie of beide, groep 4 omvat chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH), en groep 5 is PAH op basis van onduidelijke of multifactoriele mechanismen. Selexipag is, evenals de vier middelen in bovengenoemd cluster geregistreerd voor PAH groep 1. Riociguat is tevens geregistreerd voor chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH), maar eerder is vastgesteld dat PAH de hoofdindicatie is.<sup>4</sup>

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

### 2.1.2 *Gelijke toedieningweg*<sup>1,10-13</sup>

Selexipag, bosentan, macitentan, ambrisentan en riociguat worden oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*<sup>1,10-13</sup>

Selexipag, bosentan, macitentan, ambrisentan en riociguat 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 voor selexipag en de middelen in het betreffende cluster.

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 met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van selexipag ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen bij de hoofdindicatie van selexipag; PAH.

#### *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met PAH, WHO klasse II of III.

#### *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

In de meest recente ESC/ERS richtlijn,<sup>14</sup> gepubliceerd in augustus 2015, wordt voor de betreffende patiëntenpopulatie geen voorkeur uitgesproken voor de in het betreffende cluster opgenomen middelen (endotheline-5-receptor antagonist (ERA's), guanylaat cyclase stimulators) vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies. Ook wordt geen voorkeur uitgesproken voor de onderzochte sequentiële combinatietherapieën. Aangezien de orale endotheline receptor antagonist in Nederland het meest vaak worden voorgeschreven bij PAH,<sup>9</sup> waarvan bosentan in het bijzonder, wordt selexipag vergeleken met bosentan. Er is gekozen voor een onderhoudsdosering van 125 mg 2dd bosentan, conform de aanbevolen dosering in de SPC van bosentan.<sup>10</sup>

*Relevante uitkomstmaten*

De EMA heeft een richtlijn uitgebracht over de uitkomstmaten die bij PAH gebruikt kunnen worden.<sup>15</sup> Verbetering in inspanningscapaciteit, gemeten middels de 6-minuut-looptest (6-MWT) is een valide primair eindpunt wanneer de indicatie is beperkt tot het bereiken van verbetering in inspanningscapaciteit. Er blijkt echter geen duidelijke correlatie tussen de toename in de 6-MWT en overleving. Het wordt daarom aanbevolen om verandering in 6-MWT (afname van >15%) te combineren met andere effectiviteit eindpunten indien de indicatie betrekking heeft op het voorkomen van klinische verslechtering in studies met een langere follow-up. Derhalve wordt het gebruik van een primaire samengestelde uitkomstmaat 'tijd tot klinische verslechtering' (TTCW) aangemoedigd; mortaliteit, hospitalisatie en ziektespecifieke verslechtering (toename van WHO FC, verslechtering van de inspanningscapaciteit, tekenen van hartfalen). 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 dosisrespons bepalingen. Uitkomsten op biologische markers kunnen alleen worden gebruikt ter ondersteuning van effectiviteitparameters.

*Literatuuronderzoek*

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)<sup>1,10-13</sup> van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).<sup>16-18</sup> Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Medline op 6 juni 2016. De volgende zoektermen zijn gebruikt: selexipag, bosentan, pulmonary arterial hypertension, PAH. Gerandomiseerde studies en systematische reviews die voldoen aan de PICO zijn geïnccludeerd. Fase II studies zijn geëxcludeerd.

*Resultaten literatuuronderzoek*

Op basis van deze search zijn 3 studies geïnccludeerd voor bosentan,<sup>19-21</sup> en 1 studie voor selexipag.<sup>22</sup> Deze studies zijn weergegeven in bijlage 1. Er zijn geen direct vergelijkende studies met selexipag en bosentan. Derhalve wordt een indirecte vergelijking gemaakt tussen selexipag en bosentan op basis van placebogecontroleerde studies.

*Gunstige effecten*

Selexipag is onderzocht in één placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische studie ('GRIPHON') bij 1156 patiënten met idiopathische, erfelijke, bindweefselgeassocieerde PAH of PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte/HIV/geneesmiddelen/toxines, met hoofdzakelijk WHO functionele klasse II of III (0,9% klasse I; 1,4% klasse IV).<sup>22</sup> Co-behandeling met een endothelinereceptor-antagonist, een PDE-5-remmer, of beide was toegestaan indien gebruikt in een stabiele dosis gedurende 3 maanden voor randomisatie (Tabel 1). Patiënten in de selexipag groep werden behandeld gedurende een mediane periode van 71 weken en dit betrof 64 weken in de placebo groep.

Selexipag was effectiever dan placebo op de primaire uitkomstmaat tijd tot klinische verslechtering gedefinieerd als een composiet van mortaliteit, of een complicatie van PAH (incidentie in selexipag-groep versus placebo-groep: 27% vs. 42%, Hazard Ratio 0,60; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,46;0,78). Dit effect werd gedreven door een significante risico reductie op PAH progressie, maar er werd geen significant verschil gevonden voor het effect op mortaliteit. Het effect van selexipag op de primaire uitkomstmaat was consistent tussen subgroepen met/zonder PAH co-medicatie en WHO functionele klasse II/III.<sup>16,22</sup>

Vanwege een verschil in de definitie in tijd tot klinische verslechtering tussen de studies, is het niet mogelijk de effecten van selexipag op dit eindpunt indirect te vergelijken met de effecten van bosentan (o.a. ander afkappunt voor minimale verslechtering in 6MWD, patiëntgerapporteerde verslechtering van PAH symptomen of gedefinieerd op basis van ziekenhuisopnames; zie de voetnoot in Bijlage 1).<sup>16-22</sup> Derhalve wordt de indirecte vergelijking gemaakt op basis van de effecten op de 6-MWD (Bijlage 2).

De geïncludeerde studies verschillen m.b.t. de patiëntkarakteristieken bij aanvang (Tabel 1). De GRIPHON populatie komt m.b.t. de WHO functionele klassen en 6-MWD bij aanvang het meest overeen met de populatie uit de COMPASS-2 studie, waar alle patiënten co-behandeling met sildenafil ontvingen. Het significante placebogecorrigeerde effect van selexipag op de 6-MWD (13 meter) valt lager uit maar valt binnen de betrouwbaarheidsintervallen van resultaten uit de COMPASS-2 studie (22 meter; 95% BI: 6;38 meter) en de overige studies (EARLY studie: 19 meter; 95% BI: -4;42 meter, BREATHE-1 studie: 35 meter; 95% BI: 6;63 meter) (Bijlage 2). Omdat PAH co-medicatie en de WHO functionele klasse invloed kan hebben op de 6-MWD, is hiervoor waar mogelijk gestratificeerd. Binnen de groep patiënten die geen PAH-comedicatie ontvingen was het effect van selexipag op de 6-MWD groter (mediaan placebogecorrigeerd effect 34 meter) en overeenkomstig met het effect zoals gevonden in de overige studies met bosentan (15 tot 28 meter zie bijlage 2). Ook was het effect groter bij patiënten met WHO functionele klasse III (mediaan placebogecorrigeerd effect 17 meter) dan in patiënten met WHO functionele klasse II (mediaan placebogecorrigeerd 5 meter).<sup>16</sup>

<b>Tabel 1: Baselinekarakteristieken</b>				
	GRIPHON <sup>16,22</sup> Selexipag (n=1156)	BREATHE-1 <sup>17-19</sup> Bosentan (n=213)	EARLY <sup>17,18,20</sup> Bosentan (n=185)	COMPASS-2 <sup>17,18,21</sup> Bosentan (n=334)
Man, n (%)	233 (20)	45 (21)	56 (31)	81 (24)
Leeftijd (gem), jaar	48,1	48,7*	45	54
Idiopathische PAH, n (%)	649 (56)	150 (70)	112 (61)	213 (64)
WHO-functionele klasse, n (%)				
I	9 (0,8)	0	0	0
II	529 (46)	0	185 (100)	140 (42)
III	607 (53)	195 (92)	0	192 (58)
IV	11 (1,0)	18 (8)	0	2 (1)
Baseline 6-MWD (gem), meter	353	330*	435	360
Gelijktijdige behandeling met overige PAH medicatie, n (%)				
Geen	236 (20)	213 (100)	156 (84)	-
ERA	170 (15)	-	-	-
PDE-5-remmer	374 (32,4)	-	29 (16)	334 (100)
ERA + PDE-5-remmer	376 (32,5)	-	-	-

Afkortingen: gem; gemiddeld, PAH; pulmonale arteriële hypertensie, 6-MWD; 6-minute walking distance, ERA; endotheline-1-receptorantagonisten, PDE-5; fosfodiesterase type 5 remmer.

\*Gegevens uit de 125 mg bosentan groep

### Discussie

Het voor selexipag geobserveerde placebogecorrigeerde gemiddelde verschil van 13 meter in de 6 minuten looptest is niet klinisch relevant.<sup>16</sup> Het gematigde effect op de 6-MWD hangt samen met de hoge proportie patiënten (80%) die tevens een ander PAH middel gebruikte voorafgaand en gedurende follow-up. Het is bekend dat de 6-MWD hierdoor wordt beïnvloedt, waarbij er met toevoeging van een 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> PAH middel minder winst behaald wordt.<sup>16</sup> Daarom wordt, in overeenstemming met bosentan, in de indicatie van selexipag niet vermeld dat het geneesmiddel een effect heeft op de inspanningstolerantie.<sup>1,10</sup> Het effect van selexipag op de primaire uitkomstmaat tijd tot klinische verslechtering was echter robuust voor de subgroepen met/zonder PAH co-medicatie en voor WHO functionele klasse II/III.<sup>16</sup>

De indirecte vergelijking met bosentan wordt bemoeilijkt door de volgende factoren: de tijdspanne waarover de 6-MWD werd gemeten verschilt tussen de studies (selexipag 26 weken, bosentan 16 weken – 6 maanden), het was niet mogelijk te stratificeren naar aan/afwezigheid van PAH co-medicatie binnen een WHO functionele klasse, en er was een grote hoeveelheid missende data voor het 6-MWD eindpunt in de selexipag studie (22%).<sup>16,22</sup> Imputatie gebeurde echter conservatief; indien een patiënt was overleden of niet in staat was om te lopen werd 0 meter geïmputeerd en in alle overige gevallen werd 10 meter geïmputeerd (het laagst gemeten aantal gelopen meters in de 6-MWT, onafhankelijk van de studiegroep). Tenslotte was de gemiddelde afname in de 6-MWD aanzienlijk hoger in de placebo-groep in de GRIPHON studie (66 meter) dan in de placebo-groep van de COMPASS-2 studie (15 meter) en de andere studies (8 meter), wat deels kan samenhangen met verschillen in follow-up maar ook met verschillen in prognose. Dit vergroot de onzekerheid rondom de vergelijking.

Samengenomen kan gesteld worden dat zowel selexipag als bosentan significant effectiever zijn in het verbeteren van het inspanningsvermogen dan placebo bij de behandeling van PAH bij WHO klasse II of III. De indirecte vergelijking laat vanwege de genoemde onzekerheden in de interpretatie niet toe om voordelen uit te spreken voor selexipag of bosentan.

Concluderend komen de gunstige effecten van selexipag overeen met die van bosentan.

### *Ongunstige effecten (Tabel 2)*

Zowel selexipag als bosentan worden geassocieerd met hoofdpijn, anemie, en een verlaagd hemoglobine maar verschillen wat betreft de ernstige ongunstige effecten dyspneu, atriumfibrilleren en bronchitis (selexipag) en levergerelateerde ernstige ongunstige effecten (bosentan) die tevens vaker optreden in de interventie-groepen dan in de placebo-groepen.<sup>16</sup> 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 selexipag en bosentan.

**Tabel 2: ongunstige effecten van selexipag en bosentan**

	<i>Selexipag</i> <sup>1,16,22</sup>	<i>Bosentan</i> <sup>10,17,18</sup>
meest frequent	Prostacycline-achtige bijwerkingen (hoofdpijn, diarree, misselijkheid, kaakpijn, myalgie, braken, flushing), anemie, verlaagd hemoglobine, hypotensie, hyperthyreoïdie	Hoofdpijn, afwijkende leverfunctietest (dosisafhankelijk en reversibel), oedeem, vochtrententie, anemie, verlaagd hemoglobine
ernstig	Dyspneu, atriumfibrilleren, bronchitis	Levercirrose, leverfalen, rechter ventriculair hartfalen

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

#### Discussie:

Het sterfterisico was numeriek hoger in de selexipag-groep dan in de placebo-groep gedurende de follow-up periode (4,9% versus 3,1%,  $p=0,08$ ). Verschillende analyses zoals vermeld in de EPAR van selexipag laten echter zien dat deze niet-significante verhoging van het sterfterisico zeer waarschijnlijk niet causaal is, maar het gevolg van een artefact ontstaan door de studieopzet.<sup>16</sup> Daarnaast bleek in een indirecte vergelijking dat het sterfterisico in de selexipag-groep niet hoger lag dan verwacht, terwijl het sterfterisico in de placebo-groep een stuk lager lag dan verwacht.<sup>16</sup>

Tevens trad in de eerste uren na toediening van selexipag een gemiddelde verhoging van de hartslagfrequentie op van 3 slagen per minuut ten opzichte van placebo. Deze verhoging was echter gematigd en komt overeen met wat werd geobserveerd na toediening van overige voor PAH geregistreerde middelen. Omdat een verhoging van de hartslag echter relevant kan zijn voor kwetsbare groepen is aan de SmPC van selexipag een contra-indicatie toegevoegd indien sprake is van een sterk verhoogd risico op cardiovasculaire events (ernstige coronaire hartziekte, onstabiele angina pectoris en status post myocard infarct).<sup>16</sup> Tenslotte wordt acuut nierfalen in een post-registratie studie onderzocht, vanwege een kleine disbalans in de GRIPHON studie (ernstige gevallen: 10 versus 7 events in selexipag versus placebo-groepen) en is geïnccludeerd als *potentieel* ernstig risico in het risico management plan van de EMA.<sup>16</sup>

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

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Selexipag (Uptravi®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0C02KXAOV waarin opgenomen: bosentan, macitentan, ambrisentan en riociguat.

## **2.3 Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor selexipag. In de SmPC van Uptravi® wordt een individueel getitreerde onderhoudsdosering aanbevolen variërend van tweemaal daags 200 tot 1600 mcg selexipag op geleide van verdraagbaarheid.<sup>1</sup> In de fase III GRIPHON studie werd een gemiddelde onderhoudsdosering van 1902 mcg per dag, verspreid over 2 doses, toegepast.<sup>16,22</sup>



De standaarddosering van selexipag kan daarmee worden gesteld op 1902 mcg per dag.

## **2.4**

### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Selexipag (Uptravi®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0C02KXAOV met bosentan, macitentan, ambrisentan en riociguat. De standaarddosering voor selexipag kan vastgesteld worden op 1902 mcg per dag.



### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Selexipag (Uptravi®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0C02KXAOV met bosentan, macitentan, ambrisentan en riociguat. De standaarddosis voor selexipag kan vastgesteld worden op 1902 mcg per dag.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

Selexipag heeft een plaats, al dan niet in combinatie met andere geneesmiddelen, bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), bij patiënten met PAH WHO klasse II of III.



## 5 Literatuur

- 1 EMA. SPC selexipag. 2016. URL;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003774/WC500207173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf)
- 2 CVZ. CFH-rapport 08/20 (ambrisentan). 2008. URL;  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2008/0808-ambrisentan-volibris/ambrisentan+%28Volibris%29.pdf>
- 3 Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 14/09 (macitentan). 2014. URL;  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1403-macitentan-opsumit/macitentan+%28Opsumit%29.pdf>
- 4 Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 15/03 (riociguat). 2015. URL;  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2015/1503-riociguat-adempas-bij-pah/riociguat+%28Adempas%29.pdf>
- 5 CVZ. CFH-rapport 08/08 (iloprost). 2008. URL;  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2008/0801-iloprost-ventavis/iloprost+%28Ventavis%29.pdf>
- 6 CVZ. CFH-rapport 06/04 (sildenafil). 2006. URL:  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2006/0603-sildenafil-revatio/sildenafil+%28Revatio%29.pdf>
- 7 CVZ. CFH-rapport sildenafil. 2010. URL;  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1004-sildenafil-revatio/sildenafil+%28Revatio%29.pdf>
- 8 CVZ. CFH-rapport 10/15 (tadalafil). 2010. URL;  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1007-tadalafil-adcirca/tadalafil+%28Adcirca%29.pdf>
- 9 GIP-databank. URL;  
[https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?item=&tabel=10\\_weesgeneesmiddel&qeg=qebr&label=00-totaal](https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?item=&tabel=10_weesgeneesmiddel&qeg=qebr&label=00-totaal), geraadpleegd 14-06-2016.
- 10 SPC bosentan. URL;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf)
- 11 SPC ambrisentan. URL;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf)
- 12 SPC macitentan. URL;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf)
- 13 SPC riociguat. URL;  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx\\_128191\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx_128191_en.pdf)
- 14 The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Members: Galiè N, Humbert M, Vachieri J-L, *et al.*

- 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015 [*Epub ahead of print*]
- 15 EMA. Guidelines on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2009. [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), geraadpleegd 14-06-2016.
  - 16 EMA. EPAR selexipag. 2016. URL; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003774/WC500207175.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003774/WC500207175.pdf)
  - 17 EMA. EPAR bosentan (variation). 2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000401/WC500041602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000401/WC500041602.pdf).
  - 18 EMA. EPAR bosentan. 2004. via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000401/WC500041457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000401/WC500041457.pdf)
  - 19 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
  - 20 Galie N, Rubin L, Hoepfer 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.
  - 21 McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 405-13.
  - 22 Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-33.



## 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
Sitbon et al. 2015 (GRIPHON) <sup>22</sup>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase III, event-gedreven onderzoek	1156	Patiënten met idiopathische, erfelijke, bindweefselgeassocieerde PAH, of door HIV/geneesmiddelen/toxines, WHO II of III, 6MWD 50-450 m.  Co-behandeling met endotheline-receptor-antagonist, een PDI-5i inhibitor, or beide toegestaan indien stabiele dosis in 3 mnd voor randomisatie.	Selexipag tm wk 12 opgetitreerd naar max 1600 µg 2dd  Vs placebo	Primair : TTCW <sup>1</sup> Secundair : 6MWT Ongunstige effecten	6MWT 26 weken  TTCW: event-gedreven
McLaughlin et al 2015 (COMPASS-2) <sup>21</sup>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase III, event-gedreven onderzoek	334	Patiënten met idiopathische, erfelijke, bindweefselgeassocieerde PAH, of door geneesmiddelen/toxines, WHO II of III (2 patiënten met WHO IV in placebogroep), 6MWD van 150-480 m  Co-behandeling met sildenafil $\geq$ 20 mg/3dd in alle patiënten voor minstens 3 maanden voor randomisatie en gedurende minstens 16 weken na randomisatie.	Bosentan 62,5 mg 2dd 4 wk gevolgd door 125 mg 2dd Vs placebo	Primair: TTCW <sup>2</sup> Secundair 6MWT Ongunstige effecten	6MWT 16 weken  TTCW: event-gedreven

Rubin et al. 2002 <sup>19</sup> (BREATHE-1)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd, fase III onderzoek	213	Patiënten met idiopathische of bindweefsel-geassocieerde PAH, WHO III of IV,	Bosentan 62,5 mg 2dd 4 wk gevolgd door 125 (n=74) of 250 mg (n=70) 2dd 12 wk Vs placebo	Primair: 6MWT Secundair: TTCW <sup>3</sup> Ongunstige effecten	16 weken
Galiè et al. 2008 <sup>20</sup> (EARLY)	Dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd fase III onderzoek	185	Patiënten > 12 jr met PAH (idiopathisch, familiair, of geassocieerd met ziekten/geneesmiddelen/toxines) WHO II ≥ 12 jaar, 6MWD van 150-450 m.  Co-behandeling met sildenafil toegestaan	Bosentan (n=93) 62,5 mg 2dd, na 4 weken 125mg 2dd (tenzij < 40 kg lichaamsgewicht) vs placebo (n=92)	Primair: 6MWT Co-primair: verschil in PAP Secundair: o.a. TTCW <sup>4</sup> en verschil in WHO classificatie	6 maanden

Afkortingen: 6MWT: 6 minute walking test; EQ5D: EuroQoL 5D; TTCW: tijd tot klinische verslechtering; mPAP: gemiddelde pulmonale arteriële druk; PVR: pulmonale vaatweerstand,

<sup>1</sup> Gedefinieerd als een composiet van mortaliteit, of een complicatie van PAH (afname in 6MDW van minstens 15% samengaan met een verslechtering van de WHO functionele klasse [indien in klasse II of III bij aanvang] of de noodzaak voor aanvullende PAH behandeling [indien in klasse IV bij aanvang]) of verergering van PAH leidend tot ziekenhuisopname, start met parenteraal prostanoid therapie, langdurige zuurstoftherapie, of noodzaak voor longtransplantatie door verergering/complicaties van PAH.

<sup>2</sup> Gedefinieerd als een composiet van mortaliteit, ziekenhuisopname door verergering van PAH (matig tot ernstige verslechtering van PAH symptomen op een patiëntgerapporteerde schaal tezamen met start van subcutaan of geïnhaleerd prostanoid of gebruik van open-label bosentan, of indien geen of milde verslechtering van PAH symptomen op de patiëntgerapporteerde schaal maar wel afname in 6-MWT van meer dan 20% tov vorig bezoek of van meer dan 30% sinds baseline tezamen met start van subcutaan of geïnhaleerd prostanoid therapie of open-label gebruik van bosentan.

<sup>3</sup> Gedefinieerd als een composiet van mortaliteit, long transplantatie, hospitalisatie voor PAH, verslechtering of gebrek aan verbetering leidend tot staken met de studiemedicatie, noodzaak voor eprostenol therapie, atriale septostomie.

<sup>4</sup> Gedefinieerd als een composiet van mortaliteit, ziekenhuisopname door complicaties tgv PAH, symptomatische progressie van PAH (ontstaan/verergeren rechter hartfalen, afname van 10% of meer in 6MWT, of afname van 5% of meer in 6MWT wanneer gecombineerd met een toename in de Borg dyspneu index van 2 punten of meer).

## Bijlage 2: Gunstige effecten van selexipag en bosentan bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II of III: indirecte vergelijkingen van placebogecontroleerde onderzoeken

	GRIPHON <sup>16,22</sup>			EARLY <sup>17-19</sup>			COMPASS-2 <sup>17,18,21</sup>			BREATHE-1 <sup>17,18,19</sup>		
	Selexipag max. 1600 µg 2dd	Placebo	Vershil gem. / mediaan (95% BI)	Bosentan	Placebo	Vershil gem. / mediaan (95% BI)	Bosentan	Placebo	Vershil gem. / mediaan (95% BI)	Bosentan 125 mg 2dd	Placebo	Vershil gem. / mediaan. (95% BI)
<b>Totale studiepopulatie</b>												
Δ6MWD (t.o.v. baseline, gem / mediaan), meter	-53 / 4	-66 / -9	13 (n.b.) / 12 (1;24)	11 / n.b.	-8 / n.b.	19 (-4;42) / n.b.	7 / n.b.	-15 / n.b.	22 (6;38) / n.b.	27 / 33	-8 / 9	35 (6;63) / 28 (8;52)
Incidentie klinische verslechtering	27%	42%	HR: 0,60 (0,46;0,78)	3%	14%	HR: 0,23 (0,06;0,80)	51%	43%	HR: 0,83 (0,58;1,19)	7%	20%	13% p=0,02
<b>Zonder PAH co-medicatie</b>												
Δ6MWD (t.o.v. baseline, gem / mediaan), meter	n.b.	n.b.	n.b. / 34 (10 – 63)	n.b.	n.b.	26 (4;48) /15 (-2;32)	-	-	-	27 / 33	-8 / 9	35 (6;63) / 28 (8;52)
Incidentie klinische verslechtering	28%	40%	HR 0,57 (0,32;1,03)	n.b.	n.b.	HR: 0,19 (0,04;0,88)	-	-	-	7%	20%	13% p=0,02
<b>WHO klasse II</b>												
Δ6MWD (t.o.v. baseline, gem / mediaan), meter	n.b.	n.b.	n.b. / 5 (-8;19)	11 / n.b.	-8 / n.b.	14 (-1;29) / n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-	-	-

	<i>GRIPHON</i> <sup>16,22</sup>			<i>EARLY</i> <sup>17-19</sup>			<i>COMPASS-2</i> <sup>17,18,21</sup>			<i>BREATHE-1</i> <sup>17,18,19</sup>		
Incidentie klinische verslechtering	19%	28%	HR: 0,63 (0,40;1,00)	3%	14%	HR: 0,23 (0,06-0,80)	34%	41%	HR: 0,79 (0,46;1,36)	-	-	-
<b>WHO klasse III</b>												
Δ6MWD (t.o.v. baseline, gem / mediaan), meter	n.b.	n.b.	n.b. / 17 (-1;36)	-	-	-	n.b.	n.b.	n.b.	27 / 33	-8 / 9	35 (6;63) / 28 (8;52)
Incidentie klinische verslechtering	35%	52%	HR: 0,60 (0,42;0,83)	-	-	-	50%	58%	HR: 0,90 (0,61;1,33)	7%	20%	13% p=0,02

Afkortingen: PAH: pulmonale arteriële hypertensie; 6MWT: 6 minute walking test (afgelegde loopafstand in 6 minuten); BI: betrouwbaarheidsinterval; gem.: gemiddelde; HR: hazard ratio; n.b.: niet bekend

