

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

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
30 maart 2006

Ons kenmerk
PAK/26012213

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
CFH-rapport 06/04: beoordeling Sildenafil (Revatio®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 5 december 2005 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over sildenafil (Revatio®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 06/04 dat als bijlage is toegevoegd.

Sildenafil (Revatio®) is bestemd voor de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), New York Heart Association klasse III, om de inspanningstolerantie te verbeteren. De CFH is van oordeel dat sildenafil bij de specifieke behandeling van idiopathische en sclerotiserende PAH een nuttige aanvulling op de voor deze aandoening beschikbare specifieke middelen vormt. Ook het bijwerkingenprofiel lijkt milder dan van de bestaande middelen. Wel is het effect op de lange termijn nog onvoldoende onderzocht, evenals het gebruik van sildenafil in combinatie met andere specifiek voor de behandeling van ernstige PAH geregistreerde middelen. Ook is het gebruik van sildenafil bij kinderen niet onderzocht en ontbreken gegevens over de verbetering van de kwaliteit van leven. Mede daarom is terughoudendheid bij het voorschrijven van sildenafil geboden, het liefst met registratie van de behandelresultaten. De CFH heeft geconcludeerd dat het middel niet kan worden opgenomen op bijlage 1A. Verder was men van mening dat er nog geen sprake is van een aangetoonde therapeutische meerwaarde en dat bij besluit tot opname in het GVS het middel dient te worden opgenomen op bijlage 1B.

Opname van sildenafil (Revatio®) in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) kan leiden tot kostenbesparing of tot meerkosten. Deze onduidelijkheid komt door onzekerheden over het aantal en het type patiënten dat daadwerkelijk chronisch behandeld zal gaan worden en door de in de praktijk gebruikte dosering. Daarnaast is niet zeker of en in welke mate sildenafil als alternatief van de andere beschikbare middelen gebruikt gaat worden, dan wel dat het als additionele therapie zal worden ingezet. Met name deze factor heeft grote invloed op de uiteindelijke kosten van behandeling die met de inzet van sildenafil (Revatio®) gepaard gaan. Indien sildenafil voornamelijk als monotherapie wordt ingezet is er sprake van een substantiële kostenbesparing ten opzichte van de huidige behandelkosten. Pas als

sildenafil (Revatio®) bij meer dan 80% van de PAH-patiënten als combinatietherapie wordt ingezet, zonder dat de doseringen van het andere ingezette geneesmiddel worden verlaagd, zal sprake zijn van substantiële meerkosten. In het theoretische geval dat sildenafil uitsluitend zal worden ingezet als combinatietherapie zullen de meerkosten maximaal € 2.735.250,- (incl. BTW en WTG opslag) bedragen. Hierbij is er van uitgegaan dat de helft van alle patiënten met een dubbele dagdosering wordt behandeld.

Sildenafil is onder de merknaam Viagra® ook geregistreerd voor de behandeling van erectiele disfunctie. Viagra® is echter niet opgenomen in het GVS. Omdat de aanbevolen dosering voor Viagra® sterk overlapt met die voor Revatio® bestaat er een risico op oneigenlijk gebruik van Revatio®. Daarnaast is de populatie die voor behandeling met Viagra® in aanmerking komt vele malen groter dan de aandoening waarvoor Revatio® is geregistreerd. Om de inzet van Revatio® zoveel mogelijk te beperken tot de beoogde populatie is het CVZ van mening dat, evenals voor bosentan, het noodzakelijk is voor deze aandoening de aanspraak op dit middel te binden aan nadere voorwaarden.

Op basis van het CFH-oordeel en bovenstaande afweging adviseert het CVZ u sildenafil (Revatio®) op te nemen op bijlage 1B en 2 van de Regeling zorgverzekering. Als u besluit nadere voorwaarden te verbinden aan de vergoeding dan is het wenselijk aan te sluiten bij de nadere voorwaarden die gelden voor de aanspraak op bosentan. Het CVZ stelt daarom voor de voorwaarden op Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor de aanspraak op sildenafil (Revatio®) als volgt te formuleren:

30 Bosentan, Sildenafil (Revatio®)

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III.

In de consultatieronde hebben de geraadpleegde veldpartijen positief gereageerd op dit voorstel. De ontvangen reacties vindt u in de bijlagen. Wel is de beroepsgroep van mening dat sildenafil ook voor PAH patiënten met NYHA klasse II vergoed moet worden. Echter zowel de Europese registratieautoriteiten als de CFH hebben geoordeeld dat op dit moment nog onvoldoende gegevens over deze groep patiënten beschikbaar zijn om hierover een expliciet oordeel te geven. Daarom is het CVZ van mening dat PAH patiënten met NYHA klasse II voorlopig geen aanspraak op vergoeding voor sildenafil moeten krijgen.

Hoogachtend,

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter

drs. J.S.J. Hillen

Algemeen Directeur

dr. P.C. Hermans

Rapport

CFH-rapport 06/04

sildenafil (Revatio®)

Op 30 maart 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26029425

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. sildenafil (Revatio®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Standaarddosering
2	2.a.6. Conclusie plaats sildenafil (Revatio®) in het GVS
3	2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.8. Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.9. Kostenconsequentieraming
3	2.a.10. Farmaco-economisch onderzoek
4	2.a.11. Eindconclusie
4	2.a.12. Literatuur
4	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 december 2005
2. Farmacotherapeutisch rapport Revatio®
3. Kostenconsequentieraming Revatio®

1. Inleiding

In de brief van 5 december 2005 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Revatio®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. sildenafil (Revatio®)

Samenstelling

Tablet: 20 mg als sildenafilcitraat

Indicatie

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

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Bosentan is geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse III. Van bosentan is werkzaamheid aangetoond in primaire pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte.

Het geregistreerde indicatiegebied van epoprostenol omvat ook de behandeling van WHO klasse IV patiënten (primaire pulmonale hypertensie (PPH) bij matig-ernstig tot ernstig hartfalen (WHO klasse III-IV). Matige tot ernstige secundaire pulmonale hypertensie (SPH) door sclerodermie-achtige aandoeningen (sclerodermie, CREST-syndroom, mixed connective tissue disease (MCTD) en systemische lupus erythematosus (SLE) bij WHO-klasse III- en -IV-patiënten.

Het indicatiegebied van sildenafil komt overeen met dat van bosentan (pulmonale arteriële idiopathische en scleroserende hypertensie WHO-klasse III).

In tegenstelling tot bosentan en sildenafil is epoprostenol niet erkend als weesgeneesmiddel.

***Gelijke
toedieningsweg***

Evenals bosentan wordt sildenafil oraal toegediend.
Epoprostenol wordt parenteraal toegediend.

***Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie***

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

***Klinisch relevante
verschillen in
eigenschappen***

Er zijn geen maatgevende direct vergelijkende onderzoeken
uitgevoerd tussen sildenafil en bosentan of poprostenol. De
drie middelen verlagen de pulmonale arteriële druk en de
pulmonale vaatweerstand en doen de inspanningstolerantie
toenemen. Van bosentan en poprostenol is vastgesteld dat
door het gebruik van deze middelen de mortaliteit wordt
verlaagd. Bij het langdurig gebruik van poprostenol treedt
tachyfylixie op.

Het gebruik van bosentan wordt gekenmerkt door het risico op
het ontstaan van ernstige leverfunctiestoornissen. Een
langdurige behandeling met poprostenol kan aanleiding
geven tot ontsteking van de katheter, sepsis, infectie en een
hoge frequentie van vaatverwijdende bijwerkingen (> 25%).

De ernst van de bijwerkingen van sildenafil is meestal licht tot
matig maar vaak wel dosisbeperkend. Mede door de
afwezigheid van de ernstige bijwerkingen en
toepassingsproblemen die met het gebruik van respectievelijk
bosentan en poprostenol samenhangen, lijkt het
bijwerkingen- en gebruiksprofiel van sildenafil gunstiger te
zijn dan de profielen van bosentan en poprostenol.

Het is niet duidelijk of dan wel in welke mate er sprake is van
klinisch relevante verschillen in effectiviteit tussen sildenafil,
bosentan en poprostenol. Het verschil in de bijwerkingen- en
gebruiksprofielen van sildenafil met de profielen van bosentan
en poprostenol is klinisch relevant.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Sildenafil is niet onderling vervangbaar met bosentan en
epoprostenol.

2.a.5. Standaarddosering

De aanbevolen dosering volgens de registertekst is driemaal
daags 20 mg (60 mg/dag). Vanwege het gewenste effect
gebruiken patiënten vaak hogere doseringen (80-120 mg/dag).

2.a.6. Conclusie plaats sildenafil (Revatio®) in het GVS

Sildenafil kan niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bezien moet
worden of het middel in aanmerking komt voor opname op
bijlage 1B. Daarvoor is het nodig de therapeutische waarde, de
kostenconsequenties en de onderbouwing van de
doelmatigheid te bepalen.

2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling

Bij de behandeling van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en PAH geassocieerd met bindweefselziekten (scleroserende PAH) is sildenafil door de daling van de pulmonale arteriële druk en de verbeterde inspanningstolerantie een werkzaam en effectief middel. Gegevens over de invloed van de behandeling op de mortaliteit en de effectiviteit bij zeer ernstig zieke (WHO-klasse IV) patiënten ontbreken echter nog. Uit de beschikbare onderzoeksresultaten kan worden afgeleid dat sildenafil, naast of in combinatie met bosentan of epoprostenol, een effectieve bijdrage levert aan de behandeling van PAH. De ernst van de bijwerkingen van sildenafil is meestal licht tot matig maar vaak wel dosisbeperkend. Doordat ook de soms ernstige bijwerkingen en gebruiksproblemen die met het gebruik van bosentan en epoprostenol samenhangen, bij het gebruik van sildenafil niet of nauwelijks voorkomen, lijkt het bijwerkingen- en gebruiksprofiel van sildenafil gunstiger.

2.a.8. Conclusie therapeutische waarde

Bij de specifieke behandeling van idiopathische en scleroserende PAH is sildenafil een nuttige aanvulling op de voor deze aandoening beschikbare specifieke middelen. In het bijzonder door het ontbreken van lange termijn gegevens met betrekking tot de effectiviteit (alleen en in combinatie met bosentan en/of epoprostenol) en de onzekerheid over de in de praktijk gebruikte dosering zijn er nog onvoldoende gegevens om te kunnen spreken van een therapeutische meerwaarde.

2.a.9. Kostenconsequentieraming

Raming individuele kosten

De apotheekinkoopprijs van Revatio® bedraagt € 6,34 per tablet (20 mg). Bij het gebruik van de aanbevolen dosering (20 mg, 3x daags) bedragen de kosten € 570,60 per maand (AIP, excl. BTW), bij 75% respons bedragen de jaarlijkse kosten per patiënt voor Revatio®: € 5.471,-.

Omvang gebruik

Voor 250 patiënten bedragen de totale jaarlijkse kosten bij een dosering van 60 mg per dag: €1.823.500,- (75% respons: € 1.367.625,-). Als wordt aangenomen dat de helft van de patiënten met de dubbele dosis worden behandeld bedragen deze kosten € 2.735.250,- (75% respons: € 2.051.438,-). Het is de verwachting dat Revatio® ook als combinatietherapie zal worden ingezet: bij 100% marktpenetratie zullen de méérkosten gelijk zijn aan de hierboven genoemde totale jaarlijkse kosten van behandeling met Revatio®. Het gebruik van sildenafil kan kostenbesparend zijn wanneer het naar schatting bij meer dan 18% van de patiënten in de plaats zou komen van bosentan (en sildenafil bij alle overige patiënten in combinatie wordt gegeven met bosentan).

2.a.10. Farmaco-economisch onderzoek

De fabrikant is vrijgesteld van het indienen van een farmaco-economisch dossier. Er is daarom geen farmaco-economisch rapport opgesteld.

2.a.11. Eindconclusie

Sildenafil (Revatio®) kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B. Bij de specifieke behandeling van idiopathische en scleroserende PAH is sildenafil een nuttige aanvulling op de voor deze aandoening beschikbare specifieke middelen. Er is geen sprake van een therapeutische meerwaarde. Het gebruik van sildenafil (Revatio®) gaat gepaard met meerkosten.

2.a.12. Literatuur

- 1B teksten en EPAR sildenafil.
- de in het Farmacotherapeutisch rapport en Kostenconsequentieraming opgenomen referenties.

3. Conclusie

Sildenafil is niet onderling vervangbaar met bosentan en epoprostanol. Revatio® is een aanvulling op de medicamenteuze behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Het gebruik gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport sildenafil (Revatio®) bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sildenafil (Revatio®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is dit geneesmiddel vergeleken met epoprostenol (Flolan®) en bosentan (Tracleer®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en PAH bij bindweefselziekten (scleroserende PAH) is sildenafil door de daling van de pulmonale arteriële druk en de verbeterde inspanningstolerantie een werkzaam en effectief middel. Gegevens over de invloed van de behandeling op de mortaliteit bij patiënten met WHO-klasse III PAH en de effectiviteit bij zeer ernstig zieke (WHO-klasse IV) patiënten ontbreken echter nog. Hoewel niet onderbouwd door de uitkomsten van direct vergelijkend onderzoek, kan uit de beschikbare onderzoeksresultaten worden afgeleid dat sildenafil, evenals bosentan en epoprostenol, een effectieve bijdrage levert aan de behandeling van PAH. De ernst van de bijwerkingen van sildenafil is meestal licht tot matig maar vaak wel dosisbeperkend. Vooral ook doordat de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van bosentan en epoprostenol samenhangen bij het gebruik van sildenafil niet of nauwelijks voorkomen lijkt het bijwerkingenprofiel van sildenafil gunstiger. Bij de specifieke behandeling van idiopathische en scleroserende PAH is sildenafil een nuttige aanvulling op de voor deze aandoening beschikbare specifieke middelen. Mede omdat veel gegevens over de effectiviteit over het (voortgezette) gebruik van sildenafil (alleen of in combinatie met andere specifieke middelen) bij de behandeling van PAH nog ontbreken dient het gebruik van sildenafil echter bij voorkeur in onderzoeksverband plaats te vinden.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Sildenafil.
<i>Samenstelling</i>	Sildenafil, 20 mg (als citraat) met hulpstoffen in de vorm van een filmomhulde tablet.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, geklassificeerd als WHO functionele klasse III, om de inspanningstolerantie te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte.
<i>Dosering</i>	De aanbevolen dosering voor patiënten ouder dan 18 jaar is 20 mg driemaal daags.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Sildenafil is een selectieve remmer van het fosfodiesterase type 5 (PDE) dat betrokken is bij de afbraak van cGMP. In de longen levert NO/cGMP gemedieerde vaatverwijding een belangrijke bijdrage aan regulering van de vaattonus. In aanwezigheid van sildenafil neemt de hoeveelheid cGMP in de vaatwand toe en komt het tot een daling van de pulmonale arteriële bloeddruk. Mogelijk draagt ook een door cGMP versterkt vaatverwijdend effect van

	cAMP hier aan bij.
Bijzonderheden	Op 12 december 2003 is sildenafil door de Europese Commissie aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Sildenafil is als weesgeneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PAH, geklassificeerd als WHO functionele klasse III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (1B tekst¹; Galiè et al. 2005²; EPAR³). Er is sprake van PAH wanneer in rust een gemiddelde druk > 25 mm Hg in de longslagaders wordt gemeten of deze bij inspanning oploopt tot > 30 mm Hg. PAH is een zeldzaam voorkomende ziekte (1-2 patiënten per 1.000.000 personen) waarbij het pulmonale vaatbed in relatief korte tijd ingrijpend verandert. Kenmerkend zijn het ontstaan van vaatvernauwingen, het veranderen van de structuur van de vaatwand (remodelling) en het voorkomen van stolsels. Meestal is hierbij het evenwicht tussen vaatvernauwende endogene stoffen als thromboxaan A₂, endotheline-1 en angiotensine-II en vaatverwijdende stoffen als prostacycline (PGI₂), NO, atrium natriuretisch peptide (ANP) en adrenomedulline verstoord. Bij het voortschrijden van de aandoening stijgt de pulmonale vaatweerstand. Dit resulteert in rechtszijdig hartfalen en uiteindelijk het overlijden van de patiënt. De WHO (voorheen NYHA) classificatie onderscheidt een aantal typen PAH: idiopathische PAH (oorzaak doorgaans onduidelijk) waarvan ongeveer 6% tot familiale PAH kan worden herleid (afwijkend BMPR2-gen), en PAH geassocieerd met bindweefselziekten (scleroserende PAH), congenitale hartziekten, portale hypertensie, HIV-infectie, geneesmiddelen (i.h.b. tot de amfetaminen behorende eetlustremmers) en toxinen, pulmonale veneuze en/of capillaire betrokkenheid of aanhoudende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen. Van de niet-idiopathische typen is PAH gerelateerd aan bindweefselziekten (vooral systemische sclerose) het meest voorkomend (Boonstra et al. 2003⁴; Badesh et al. 2004⁵; Humbert et al. 2004⁶; Hoeper 2005⁷; Lee et al. 2005⁸; Farmacotherapeutisch Kompas).

De symptomen van PAH komen voornamelijk voort uit hartfalen en bestaan uit benauwdheid en/of vermoeidheid, pijn op de borst en bijna flauwvallen. Afhankelijk van de ernst van de ziekte treden deze symptomen op bij normale lichamelijke inspanning (WHO-klasse II), bij minimale lichamelijke inspanning (klasse III) of in rust (klasse IV). Bij zeer ernstig zieke patiënten (klasse IV) is duidelijk sprake van rechtszijdig hartfalen. PAH gaat ook gepaard met trombo-embolie. Idiopathische en familiale PAH zijn lastig vast te stellen. De aandoening wordt vaak pas ontdekt wanneer er al sprake is van een klasse III pulmonale hypertensie. De meeste patiënten zijn relatief jong (35-45 jr). Bij niet behandelen is de prognose van PAH klasse III-IV zeer slecht: de mediane overlevingsduur is ongeveer drie jaar. Rechtszijdig hartfalen is de voornaamste doodsoorzaak. Bij kinderen is de mediane overlevingsduur minder dan één jaar⁴⁻⁷; Kompas). Longtransplantatie is uiteindelijk de enige afdoende behandeling voor deze patiënten⁴⁻⁸.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De behandeling van PAH is symptomatisch en gebaseerd op het gebruik van anticoagulantia, calciumantagonisten, digoxine, diuretica en zuurstofsuppletie. De keuze van een bepaald middel of combinatie van middelen hangt af van het type PAH⁴⁻⁸ (Kompas). Vrijwel altijd in combinatie met de gebruikelijke therapie worden bij patiënten PAH WHO-klasse III/IV ook specifiek voor de behandeling van PAH geregistreerde middelen gebruikt⁴⁻⁸ (Kompas). Behalve sildenafil zijn dit het bosentan en epoprostenol. Het prostacyclinederivaat iloprost (Ventavis® - inhalatie) is inmiddels ook in Europa geregistreerd⁴⁻¹⁰ (Kompas). Het weesgeneesmiddel bosentan is geregistreerd voor de behandeling van idiopathische en familiale PAH bij patiënten met een klasse III functionele status en PAH geassocieerd met sclerodermie zonder significante interstitiële longziekte⁹. Bij patiënten waar endotheline een rol in het ziekteproces speelt, verbetert het oraal te gebruiken bosentan als endotheline-1-receptorantagonist (subtypen ET_A en ET_B) de ernst van het ziektebeeld (terugkeer van WHO-klasse III naar klasse II of I). De verbetering is niet afhankelijk van de dosering⁴⁻⁹. Het alleen via de parenterale toedieningsweg te gebruiken epoprostenol (PGI₂) werd als eerste geregistreerd voor de behandeling van idiopathische en familiale PAH bij matig-ernstig tot ernstig hartfalen (WHO-klasse III/IV) en matig-ernstige tot ernstige PAH gerelateerd aan sclerodermie-achtige aandoeningen (sclerodermie, CREST-syndroom, 'mixed connective tissue disease [MCTD] en systemische lupus erythematosus [SLE]) bij klasse III-IV¹⁰. Een langdurige behandeling met epoprostenol of iloprost is alleen aangewezen bij patiënten die onvoldoende reageren op de gebruikelijke en specifieke therapie of deze niet verdragen^{4-8,10} (Kompas).

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van onderzoeksresultaten die zijn opgenomen in het EPAR³ en/of zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften². Ten behoeve van de beoordeling is op 12 januari 2006 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med en de Cochrane Library). Zoektermen: sildenafil (sildenafil citrate), pulmonary (arterial) hypertension, bosentan, epoprostenol, prostacycline en prostanoids. Het onderzoek leverde enige aanvullende referenties op^{6,7,8,13,15,24,25,29-31}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sildenafil is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Bij PAH wordt de werkzaamheid van een geneesmiddel weergegeven door verbeteringen in hemodynamische waarden^{4,5,8} (Hoepfer et al. 2004¹¹). Het effect van sildenafil treedt snel in. Zonder dat er sprake is van een uitgesproken systemisch effect daalt door het gebruik van een éénmalige dosis sildenafil (20-100 mg) de pulmonale arteriële druk en neemt de pulmonale vaatweerstand af. Dit in beginsel dosisafhankelijke effect gaat samen met een geringe daling van de hartfrequentie en een lichte stijging van de cardiac output of cardiac index. Bloedgaswaarden veranderen niet of verbeteren (pO₂) in lichte mate^{1,3,8} (Ghofrani et al. 2004a,b¹²; Kataoka et al. 2005¹³; Lepore et al. 2005¹⁴; Preston et al. 2005¹⁵). Sildenafil is werkzaam bij ongeveer 70-80% van de met het middel behandelde patiënten^{1,2,8,12-15}.

Bij het fase III onderzoek (SUPER-1) leidde het gebruik van sildenafil (60, 120 of 240 mg/dag) gedurende 12 weken in vergelijking met placebo tot een statistisch significante verlaging van de gemiddelde pulmonale arteriële druk^{2,3}. Gecorrigeerd voor placebo daalde voor de laagste dagdosering de gemiddelde pulmonale arteriële druk met 2,7 mmHg (P=0,04). Voor hogere doseringen was de daling niet significant (tabel 1.). Na 12 weken behandelen met de

laagste dagdosering sildenafil was de pulmonale vaatweerstand met 122 dyne.sec/cm⁵ gedaald. Voor de hoogste dosering was de daling twee keer zo groot (tabel 1.)^{2,3}.

Tabel 1. Werkzaamheid van sildenafil bij patiënten met PAH WHO klasse II/III na 12 weken behandelen (Galiè et al 2005²).

Parameter	Placebo (N=70)	Sildenafil		
		60 mg/dag (N=69)	120 mg/dag (N=67)	240 mg/dag (N=71)
Hartfrequentie (slagen/min)	- 1,3 (-4,1 - 1,4)	-3,7 (-5,9 - -1,4) P=0,18	-3,3 (-5,5 - -1,0) P=0,27	-4,7 (-7,3 - -2,2) P=0,05
Gem. pulmonale arteriële druk (mmHg)	0,6 (-0,8 - 2,0)	-2,1 (-4,3 - 0,0) P=0,04	-2,6 (-4,4 - -0,9) P=0,01	-4,7 (-6,7 - -2,8) P<0,001
Cardiale index (l/min/m ²)	-0,02 (-0,17 - 0,13)	0,21 (0,04 - 0,8) P=0,06	0,24 (0,05 - 0,42) P=0,03	0,37 (0,20 - 0,55) P=0,001
Pulmonale vaatweerstand (dyne.sec.cm ⁻⁵)	49 (-54-153)	-122 (-217 - - 27) P=0,01	-143 (-218 - -69) P=0,01	-261 (-365 - -157) P<0,001
Rechter atriale druk (mmHg)	0,3 (-0,9 - 1,5)	-0,8 (-1,9 - 0,3) P=0,19	-1,1 (-2,4 - 0,2) P=0,1	-1,0 (-2,1 - 0,1) P=0,11

Data op basis van ITT (N=277).

Discussie: Voorafgaand aan het fase III onderzoek² is sildenafil (voornamelijk als Viagra® en vaak in een dosering van 100 mg/dag [2x50 mg] of hoger) slechts bij een beperkt aantal, vaak uitbehandelde patiënten onderzocht^{6-8,13-15}. In het algemeen stemmen de uitkomsten van deze vaak niet gerandomiseerde en gecontroleerde kleine onderzoeken overeen met die van het grote fase III onderzoek. Omdat het effect van sildenafil sterk afhangt van het type PAH en de wijze waarop de ziekte zich bij individuele patiënten manifesteert, is het niet altijd duidelijk of het effect op dosisafhankelijke manier tot stand komt^{2,3,6-8, 13-15}.

Conclusie: door het gebruik van sildenafil daalt de pulmonale arteriële druk en neemt de pulmonale vaatweerstand af. De cardiac output of de cardiale index nemen hierbij toe. De daling van de systemische bloeddruk is doorgaans gering. Het effect van sildenafil op de pulmonale circulatie treedt snel in en blijft ook bij gebruik op de lange termijn behouden.

4.b. Effectiviteit

Bij PAH wordt de effectiviteit van een geneesmiddel vooral weergegeven als de vermindering van de morbiditeit. Doorgaans wordt de verbetering uitgedrukt door het resultaat van een eenvoudige inspanningstest (6-minuten loopafstand) of het bereiken van een lagere WHO-klasse. Bij onderzoeken met ernstige zieke patiënten (i.h.b. WHO-klasse IV) is ook de afname van de mortaliteit een belangrijke maat. Voorwaarden voor het gebruik van deze parameter (i.h.b. bij onderzoeken waar ook WHO-klasse III en II patiënten aan deelnemen) zijn echter een voldoende omvang van de onderzoeksgroep en duur van het onderzoek^{4-8,11}.

De korte termijn (3 maanden) effectiviteit van sildenafil is onderzocht door middel van een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd fase III onderzoek (SUPER-1) bij 278 patiënten met idiopathische PAH (63%), PAH geassocieerd met een bindweefselziekte (30%) en PAH na een chirurgische correctie van een aangeboren hartafwijking (7%). De patiënten behoorden overwegend tot de WHO-klassen II en III (39% resp. 58%). Sildenafil (60-120-240 mg/dag) of placebo werd toegevoegd aan een basisbehandeling met anticoagulantia, digoxine, calciumantagonisten (dihydropyridine of diltiazem), diuretica of zuurstof. Het gebruik van prostacyclines, endothelinereceptorantagonisten en arginine was niet toegestaan². Het primaire eindpunt van het fase III onderzoek was de 6-minuten loopafstand na 12 weken behandelen ten opzichte van de uitgangswaarde (gemiddelde afstand bij aanvang: 344 m [range en inclusielimiet: 100-450m]). Secundaire eindpunten waren de score

op de Borg-schaal voor dyspnoe, de functionele klassering volgens de WHO-indeling en de tijd vanaf randomisatie tot verslechtering van de klinische toestand. Het onderzoek was niet groot genoeg om een betrouwbaar effect op de overleving te kunnen meten^{2,3}. Het SUPER-1 onderzoek werd door 265 patiënten volbracht. Voor alle doseringen was ten opzichte van placebo de loopafstand significant toegenomen. Er was geen verschil in het door de verschillende doseringen teweeggebrachte effect (tabel 2). De toename was na vier weken behandelen waarneembaar en nam daarna nog licht toe. Bij de verschillende behandelgroepen was de dyspnoe (afname Borg-score) niet verbeterd. Tijdens het onderzoek trad ten opzichte van placebo geen verslechtering van de algehele klinische toestand op^{2,3}. De behandeling met sildenafil leidde verder tot een gemiddeld lagere functionele klassering van de patiënten (tabel 2.). Het effect van sildenafil was niet afhankelijk van het type PAH, de toestand van de patiënt voor het begin van de behandeling en de functionele klasse bij aanvang^{2,3}.

Tabel 2. Effectiviteit van sildenafil bij patiënten met PAH WHO klasse II/III na 12 weken behandelen (Galiè et al 2005²).

Parameter	Placebo	Sildenafil		
	N=70	60 mg/dag (N=69)	120 mg/dag (N=67)	240 mg/dag (N=71)
Toename 6-min loopafstand (m)		+ 45 (13,0%) P<0,001	+ 46 (13,3%) P<0,001	+ 50 (14,7%) P<0,001
Patiënten met functionele verbetering (WHO klasse [%])	7	28 (9-33) P=0,003	36 (16-42) P<0,001	42 (22-48) P<0,001

Data op basis van ITT (N=277).

Gegevens uit gerandomiseerd klinisch onderzoek over het effect van sildenafil op de lange termijn zijn niet beschikbaar. Uit de open-label voorzetting van het SUPER-1 onderzoek (N=230; SUPER-2) blijkt dat over een periode van meer dan één jaar het effect van sildenafil op het bij het fase III onderzoek bereikte niveau blijft. De meeste patiënten (94%) werden hierbij behandeld met de hoogste dosering (240 mg/dag). Acht patiënten werden met aanvullende specifieke medicatie (prostacyclinederivaat of endothelinereceptorantagonist) behandeld^{2,3}.

Discussie: op de korte termijn is de behandeling van patiënten met merendeels idiopathische en scleroserende PAH klasse II/III met sildenafil effectief: ten opzichte van placebo is de inspanningstolerantie aanmerkelijk toegenomen en kan een groter aantal patiënten in een lagere functionele klasse worden ingedeeld. Vooral door het zeer geringe aantal WHO-klasse IV patiënten kon geen effect op de mortaliteit worden vastgesteld. Op de lange termijn (1 jaar) lijkt het effect van sildenafil te worden behouden. Epoprostenol en sildenafil zijn nog niet direct met elkaar vergeleken. Sildenafil en bosentan zijn tot nu toe slechts in één klein gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek vergeleken (Wilkins et al. 2004¹⁶)

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten (N=81) met klasse III/IV idiopathische PAH leidde de behandeling met epoprostenol (als continu intraveneus infuus aanvullend op conventionele therapie gedurende 12 weken) zowel tot een significante hemodynamische verbetering als een significante verlenging van de 6-minuten loopafstand (+ 34 m, itt. -15 m voor placebo [P<0,003]) en verlaging van de mortaliteit (geen vs 8 sterfgevallen [P=0,003])(Barst et al. 1996¹⁷). Uit cohortonderzoek (waaronder het vervolg van het fase III onderzoek) blijkt dat op de lange termijn (tot 5 jaar) door de behandeling met epoprostenol de klinische toestand van de patiënten verbetert en de sterfte significant vermindert⁴⁻⁷ (Sitbon et al. 2002¹⁸; McLaughlin et al. 2002¹⁹).

Uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met overwegend klasse-III idiopathische PAH blijkt dat een korte behandeling (12-16 weken) met bosentan (4 weken 125 mg/dag gevolgd door 8-12 weken 250 mg/dag) de inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand) significant doet toenemen en de functionele status verbetert (Channick et al. 2001²⁰; Rubin et al. 2002²¹). Het vervolg van deze fase III onderzoeken laat zien dat op de lange termijn (tot 3 jaar) door de behandeling met bosentan de klinische toestand van de patiënten verbetert en de sterfte significant vermindert^{5,6} (Sitbon et al. 2003²²; McLaughlin et al. 2005²³).

In een klein gerandomiseerd, dubbelblind uitgevoerd onderzoek (N=26) bij patiënten met overwegend klasse-III idiopathische PAH waren aanvullend gebruikt sildenafil (4 weken 100 mg/dag gevolgd door 12 weken 150 mg/dag) en bosentan (4 weken 125 mg/dag gevolgd door 12 weken 250 mg/dag) even effectief. De door de met sildenafil behandelde patiënten ten opzichte van de uitgangswaarde extra afgelegde loopafstand (114 m; 95% CI: 67-160) was echter aanmerkelijk langer dan de door met bosentan behandelde patiënten afgelegde afstand (59 m; 95% CI: 29-89)¹⁶. De ongewoon sterke verbetering van de loopafstand bij de met sildenafil behandelde patiënten is waarschijnlijk het gevolg van de deelname van enkele zeer goede responders aan dit kleine onderzoek (McLaughlin & Hoepfer 2005)^{16,24}.

Uit de beschikbare onderzoeksgegevens kan worden afgeleid dat zowel bosentan, epoprostenol als sildenafil een effectieve bijdrage leveren aan de behandeling van ernstig zieke patiënten met overwegend idiopathische en scleroserende PAH. Daarbij vermindert door het gebruik van epoprostenol en bosentan de mortaliteit van deze patiënten^{18,19,22-24}. Vooral door de kleine aantallen patiënten, de verschillen in functionele klassering (sildenafil in vergelijking met epoprostenol en bosentan) en de niet uniforme opzet van de onderzoeken is het echter onmogelijk de drie middelen met elkaar te vergelijken. Daarbij ontbreken voor sildenafil de gegevens over het gebruik op de lange termijn.

Door de verschillende werkingsmechanismen, de mogelijk door cGMP verminderde afbraak van het eveneens vaatverwijdende cAMP (na stimulatie door onder meer prostacycline) en het door het voortschrijden van de aandoening bijna altijd ontoereikende resultaat van de behandeling ligt het gebruik van sildenafil in combinatie met een endothelinreceptorantagonist en/of een prostacycline (epoprostenol of iloprost) voor de hand^{6-8,24}. Gegevens hierover zijn echter ook nog maar zeer beperkt beschikbaar^{6-8,24}.

Uit een aantal kleine, niet gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat bij patiënten met een doorgaans ernstige en vaak uitbehandelde PAH van verschillende aard sildenafil (50-250 mg/dag) op zowel de korte als de lange termijn met succes kan worden toegevoegd aan de behandeling met een parenteraal (epoprostenol), per inhalatie (iloprost), oraal (beroprost) of subcutaan (trepostinil) toegediend prostacyclinederivaat^{8,24} (Jiménez Lopéz-Gurach et al. 2004²⁵; Gomberg-Maitland et al. 2005²⁶; Ikeda et al. 2005²⁷) of bosentan (Hoepfer et al. 2004²⁸). In het algemeen bleek het behandelresultaat (hemodynamische parameters, 6-minuten loopafstand en/of functionele klassering) door de toevoeging van sildenafil aanmerkelijk en vaak ook duurzaam te worden verbeterd^{8,14,24-28}. Deze indicatieve resultaten dienen echter door de uitkomsten van grotere gerandomiseerde onderzoeken (oa. PACES-1: epoprostenol + sildenafil) te worden bevestigd⁴.

Conclusie: bij de behandeling van idiopathische en scleroserende PAH is sildenafil, alleen of in combinatie met andere middelen, in een dosering tot 240 mg/dag op de korte termijn een effectief middel. Effectiviteit betreft een verhoging van de inspanningstolerantie en een verbetering van de functionele status. Op de termijn van één jaar lijkt dit effect te kunnen worden behouden. Gegevens over de effectiviteit bij ernstig zieke (WHO-klasse IV) patiënten en de invloed van een behandeling met sildenafil op de mortaliteit ontbreken echter nog.

Hoewel niet onderbouwd door de uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek, lijkt sildenafil, doorgaans in combinatie met bosentan of een prostacyclinederivaat, ook effectief te zijn bij de behandeling van ernstig zieke (klasse IV) patiënten.

4.c. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van sildenafil in doseringen tot 240 mg/dag zijn hoofdpijn, blozen, dyspepsie, diarree, slapeloosheid, rugpijn en pijn in de armen of benen (gewrichts- of spierpijn), koorts en visusstoornissen (troebel zicht en een verminderd kleuronderscheidend vermogen)^{2,3,8}. De ernst van deze bijwerkingen^{2,3,8} is meestal licht tot matig. Desondanks wordt de hoogte van de voor het effect gewenste dosis vaak beperkt door het optreden van bijwerkingen als dyspepsie, hoofdpijn en spierpijn^{1,3,8}. Hoewel de frequentie bij placebo-behandelde patiënten lager was dan bij met sildenafil behandelde patiënten kunnen bij sommige patiënten ernstige cardiopulmonale bijwerkingen optreden^{1,3,8,24}. Een zelden voorkomende maar zeer ernstige bijwerking die is opgemerkt bij het gebruik van sildenafil en andere PDE5-remmers voor de behandeling van erectiele dysfunctie is het plotselinge verlies van het gezichtsvermogen tengevolge van ischemische neuropathie van de oogzenuw. Het bijwerkingenprofiel voor PAH komt verder overeen met dat voor het gebruik van sildenafil bij erectiele dysfunctie³.

Discussie:

Het gebruik van bosentan wordt gekenmerkt door dosisafhankelijke, soms ernstige leverfunctiestoornissen waardoor de behandeling, ook na dosisverlaging, soms moet worden onderbroken of gestaakt. Verder zijn onder andere gemeld dyspepsie, hypotensie, hartkloppingen, oedeem in de benen, verlaging van de hemoglobineconcentratie, anemie, hoofdpijn, blozen, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, pruritus en zelden vasculitis, anafylaxie en angio-oedeem^{9,20-23}.

Bij het gebruik van epoprostenol treden vooral blozen, hypotensie, tachycardie of bradycardie, hoofdpijn en duizeligheid regelmatig op. Verder komen maagdarfstoornissen, kaakpijn, droge mond, moeheid, roodheid op de plaats van infusie, transpireren, pijn op de borst, beklemd gevoel, verlaagd aantal bloedplaatjes, angst, nervositeit, opwindingsdyspnoe, abdominale pijn, spierpijn en hyperglykemie voor. Bij ernstige angina pectoris kan epoprostenol ischemie induceren. Bij patiënten met idiopathische PAH kan pulmonaal oedeem ontstaan. Bij extravasatie kan weefselbeschadiging optreden^{10,17-19}.

In vergelijking met bosentan en epoprostenol wordt het gebruik van sildenafil niet gekenmerkt door het optreden van leverfunctiestoornissen, veranderingen van hematologische waarden en problemen die samenhangen met de parenterale toediening. Voor het overige lijken de meeste bijwerkingen van deze geneesmiddelen vooral te zijn gerelateerd aan het vaatverwijdende effect van de stoffen. De ernst van de door sildenafil veroorzaakte bijwerkingen lijkt doorgaans iets minder te zijn dan die van de door bosentan en epoprostenol veroorzaakte bijwerkingen.

Conclusie: sildenafil in doseringen tot 240 mg/dag kan hoofdpijn, blozen, dyspepsie, diarree, slapeloosheid, rugpijn en pijn in de armen of benen (gewrichts- en spierpijn), koorts en visusstoornissen veroorzaken. De ernst van deze bijwerkingen is meestal licht tot matig maar vaak wel dosisbeperkend. Vooral ook door de afwezigheid van de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van bosentan en epoprostenol samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van sildenafil gunstiger te zijn dan de profielen van bosentan en epoprostenol.

4.d. Kwaliteit van leven

Data over de kwaliteit van leven zijn niet gepubliceerd.

4.e. Ervaring

Als Viagra® is sildenafil (tot 100 mg/dag) voor de indicatie erectiele disfunctie gedurende zeven jaar door meer dan 27 miljoen mannen gebruikt. Voor de niet geregistreerde indicatie vrouwelijke seksuele disfunctie (FSD) is sildenafil door een naar verhouding zeer gering aantal vrouwen gebruikt (in onderzoeksverband en off-label gebruik). Het gebruik bij PAH is voorsnog beperkt tot enige duizenden patiënten.

Conclusie: in het algemeen mag worden gesteld dat met sildenafil voldoende ervaring is opgedaan.

4.f. Toepasbaarheid

Door het in essentie overeenkomende effect op de hoeveelheid cGMP in de longen mag sildenafil niet gelijktijdig met stikstofoxide-donoren of nitraten worden gebruikt^{1,3}.

Sildenafil wordt in de lever voornamelijk omgezet door het enzym CYP3A4. Door de mogelijkheid dat onvoorspelbare stijgingen van de plasmaspiegel optreden mag sildenafil niet tegelijk met sterke CYP3A4-remmers als ketoconazol, itraconazol en ritonavir worden gebruikt. Bij het gebruik van matig-sterke CYP3A4-remmers dient de dosering van sildenafil te worden aangepast. Verhoging van de dosering kan nodig zijn bij het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren^{1,3}. Op grond van deze interactie kan bij het gelijktijdige gebruik van bosentan de plasmaspiegel van sildenafil worden verlaagd en dient de dosering van sildenafil zonodig te worden aangepast^{1,3,6,8} (Paul et al. 2005²⁹)

Doordat sildenafil bij deze subgroepen niet is onderzocht mag sildenafil niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, een recent doorgemaakt myocardinfarct of beroerte, of ernstige hypotensie (< 90/50 mm Hg) bij aanvang^{1,3}.

In tegenstelling tot bosentan⁹ is bij het gebruik van sildenafil een regelmatige controle van de leverfunctie niet noodzakelijk^{1,3}.

Een langdurige behandeling met epoprostenol kan aanleiding geven tot ontsteking van de catheter, sepsis, infectie en een hoge frequentie van vaatverwijdende bijwerkingen (> 25%)¹⁰. Dit risico is bij het gebruik van sildenafil en bosentan afwezig.

Het effect van sildenafil bij patiënten met andere vormen van PAH dan idiopathische en scleroserende PAH (WHO-klasse II en III) is maar in beperkte mate systematisch onderzocht. Dit geldt ook voor ernstig zieke (klasse IV) patiënten met idiopathische en scleroserende PAH^{1,3,8}.

Sildenafil is in beperkte mate onderzocht voor gebruik bij kinderen. Uit de literatuur blijkt dat in een aantal gevallen sildenafil succesvol bij jonge kinderen met PAH (door aangeboren hartafwijking of na correctieve hartchirurgie) is gebruikt³⁻⁸ (Humpl et al. 2005³⁰; Karatza et al. 2005³¹).

Conclusie: sildenafil mag niet in combinatie met NO-donoren, nitraten en sterke remmers van het enzym CYP3A4 worden gebruikt. Bij andere met CYP3A4 interagerende middelen, waaronder bosentan, is dosisaanpassing noodzakelijk. Sildenafil is alleen systematisch onderzocht bij patiënten met een WHO-klasse II en III idiopathische of scleroserende PAH. Hoewel hiervoor niet geregistreerd wordt sildenafil ook bij kinderen toegepast.

4.g. Gebruiksgemak

Evenals bosentan wordt sildenafil, in tegenstelling tot epoprostenol, oraal toegediend.

5.a. Kosten

Tabel 3.

Geneesmiddel	Prijs (€) ¹	Dosering	Kosten (€) per maand
Sildenafil (als Revatio®)	Tablet 20 mg: 6,34	3x dgs 20 mg (60 mg/dag)	570,60 (90 tabletten)
Sildenafil (als Viagra®)	Tablet 25 mg: 6,34 Tablet 50 mg: 7,39	2x dgs 50 mg ² (erectiestoornis: 50 mg/dag)	760,80 (120 tabletten) 443,40 (60 tabletten)
Bosentan (Tracleer®)	Tablet 62,5 of 125 mg: 54,98	2x dgs 125 mg (250 mg/dag)	3.298,80 (60 tabletten)
Epoprostenol (Flolan®)	Flacon 0,5 mg: 145,84 Flacon 1,5 mg: 407,67	2 mg/dag	16.605,30 (30 dagen) ³

¹ apotheekinkoopprijs (excl. Btw).

² op basis van de literatuur.

³ door regeling zijn de kosten gemaximeerd tot 70.000,00-80.000,00 euro per jaar.

5.b1. Bijzonderheden

Sildenafil is wel onderzocht maar niet geregistreerd voor gebruik bij patiënten met WHO-klasse II¹⁻³ idiopathische en scleroserende PAH. Gezien het verloop van PAH en de hierbij gevolgde behandelstrategie⁴ is het waarschijnlijk dat in de praktijk sildenafil ook bij de behandeling van WHO-klasse II patiënten wordt gebruikt.

Hoewel op basis van een gelijke effectiviteit en een beter bijwerkingenprofiel de laagst onderzochte dosering (60 mg/dag) is geregistreerd voor de behandeling van PAH^{1,3}, zijn in veel gepubliceerde onderzoeken hogere doseringen (100-120 mg/dag) gebruikt^{8,13-16,24-28}. Ook bij het fase III onderzoek (en het vervolgonderzoek) zijn vrijwel alle deelnemende patiënten met de hoogst onderzochte dosering (240 mg/dag) behandeld^{2,3}. Doordat bij veel patiënten de dosering plaatsvindt op geleide van het effect, zal de in de praktijk gebruikte dosering soms hoger zijn dan de aanbevolen dosering (60 mg/dag). Een beperkende factor hierbij is de mate waarin sildenafil door de patiënt wordt verdragen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sildenafil

6.a. Claim van de fabrikant

Sildenafil is een geschikte eerste keuze bij de behandeling van idiopathische en scleroserende PAH. Sildenafil geeft hierbij een significante verbetering van de inspanningstolerantie en de hemodynamische parameters zonder dat er hypotensie optreedt. Oraal sildenafil kan worden gecombineerd met andere voor de behandeling van ernstige PAH gebruikte middelen. Er is daarbij geen noodzaak voor een regelmatige controle van de leverfunctie. Het gebruik van sildenafil leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven. De kosten van een behandeling met sildenafil zijn beduidend lager dan die van andere beschikbare specifieke behandelingen zoals bosentan en epoprostenol.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Sildenafil is alleen geregistreerd voor de behandeling van patiënten met WHO-klasse III idiopathische en scleroserende PAH. Het effect op de lange termijn is nog onvoldoende onderzocht (gegevens over de mortaliteit ontbreken) evenals het gebruik van sildenafil in combinatie met andere specifiek voor de behandeling van ernstige PAH geregistreerde middelen. Het gebruik van sildenafil bij kinderen is slechts in beperkte mate onderzocht. Gegevens over de verbetering van de kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd.

7. CFH-advies

7b. CFH Advies

Bij de behandeling van ernstige (WHO-klasse III) idiopathische en scleroserende PAH is sildenafil een nuttige aanvulling op de hiervoor beschikbare specifieke middelen. Al of niet in combinatie met bosentan of epoprostenol lijkt sildenafil ook te kunnen worden gebruikt bij behandeling van zeer ernstig zieke patiënten (WHO-klasse IV) en van patiënten met andere vormen van PAH. Mede omdat veel gegevens over de effectiviteit over het (voortgezette) gebruik van sildenafil (alleen of in combinatie met andere specifieke middelen) bij de behandeling van PAH nog ontbreken dient voor zowel de geregistreerde indicatie als de toegepaste maar niet geregistreerde indicaties het gebruik van sildenafil bij voorkeur te geschieden in onderzoeksverband.

8. Literatuur

1. 1B-tekst sildenafil. EMEA, London, 2005 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
2. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157 (correspondence and author reply: *NEJM* 2005; 353:1739-1741 en *NEJM* 2006; 354:1091-1093).
3. EPAR sildenafil. EMEA, London, 2005 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
4. Boonstra A, et al. Diagnostiek en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. *NVALT* 2003 (www.nvalt.nl/pub).
5. Badesh DB, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:35S-62S.
6. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-1436.
7. Hoepfer MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension. Current and future agents. *Drugs* 2005; 65:1337-1354.
8. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39:869-884.
9. 1B-tekst bosentan. EMEA, London, 2005 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
10. 1B-tekst epoprostenol. EMEA, London, 2003 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
11. Hoepfer MM, Oudiz RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. Clinical and regulatory aspects. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:68S-72S.
12. Ghofrani HF, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004a; 43:68S-72S.
13. Kataoka M, Satoh T, Manabe T, et al. Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol. *Circulation J* 2005; 69:461-465.
14. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005; 127:1647-1653.
15. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, et al. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2005; 99:1501-1510.
16. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1292-1297.
17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
18. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788.
19. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
20. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.

21. Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
22. Sitbon O, Badesh DB, Channick RN, et al. effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a one year follow-up study. *Chest* 2003; 124:247-254.
23. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesh DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2005; 25:244-249.
24. McLaughlin VV, Hoeper MM. Pulmonary arterial hypertension. The race for the most effective treatment. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 1199-1201.
25. Jiménez López-Guarch C, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, et al. Efficacy of oral sildenafil as rescue therapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension chronically treated with prostacyclin. Long-term results. *Hypertension* 2004; 57:946-951.
26. Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostenil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1334-1336.
27. Ikeda D, Tsujino I, Ohira H, et al. Addition of oral sildenafil to beroprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45:286-289.
28. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24:1007-1010.
29. Paul GA, Gibbs JS, Boobis Ar, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:107-112.
30. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension : twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111:3274-3280.
31. Karatza AA, Bush A, Magee AG. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 100:267-273.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2006..

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

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

1. Inleiding

Sildenafil is op 12 december 2003 door de Europese Commissie aangewezen als weesgeneesmiddel voor de indicatie: behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Op 28 oktober 2005 is sildenafil (Revatio®) door het EMEA geregistreerd voor de indicatie: *behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, geklassificeerd als WHO functionele klasse III, om de inspanningstolerantie te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte*. De geregistreerde indicatie is smaller dan de in de aanwijzing genoemde indicatie. Voor de geregistreerde indicatie vraagt de fabrikant plaatsing op Bijlage 1B van de Regeling Farmaceutische Hulp aan.

De fabrikant motiveert het verzoek als volgt: sildenafil is een – op een nieuw werkingsmechanisme gebaseerde – veilige en effectieve behandelingsmethode voor PAH en daarmee een verruiming van het huidige beperkte arsenaal aan behandel mogelijkheden voor deze zeldzame, chronisch invaliderende en levensbedreigende aandoening. Sildenafil is evenals het weesgeneesmiddel bosentan een oraal middel. Daarentegen wordt epoprostenol met behulp van een draagbare infuuspomp toegediend. Gebaseerd op de klinische studie met sildenafil' claimt de fabrikant dat sildenafil een verbetering geeft van de inspanningstolerantie, WHO functionele klasse en hemodynamiek bij patiënten met PAH (WHO-klasse II/III). Voorts zouden de kosten die met het gebruik van sildenafil gepaard gaan beduidend lager zijn dan die van beschikbare behandelingen zoals epoprostenol en bosentan. De fabrikant is van mening dat sildenafil vanwege zijn veiligheid, effectiviteit, gebruiksgemak en relatief lage kosten zeer geschikt is als eerste keuze therapie voor de behandeling van PAH en een gewenste aanvulling is van het huidig beperkt aantal behandel mogelijkheden. In deze kostenconsequentieraming worden de kosten van opname van sildenafil in het GVS geschat.

2. Uitgangspunten

Huidige behandeling

Voor de behandeling van PAH WHO-klasse III zijn epoprostenol en bosentan beschikbaar. In de GIP gegevensbank is het gebruik van beide middelen nagegaan om de kosten van de huidige behandeling te schatten.

Epoprostenol wordt alleen voorgeschreven aan patiënten met WHO klassen III en IV PAH die onvoldoende reageren op de geoptimaliseerde gebruikelijke therapie. In verband met tolerantieontwikkeling zijn bij gebruik van epoprostenol gedurende chronische continue toediening opklimmende doseringen nodig. De kosten per jaar (exclusief pomp en cassettes) worden geschat op ca. €214.625,- bij een dosering van 2 mg/dag. Er is echter een speciale regeling getroffen tussen de fabrikant van Flolan® en de zorgverzekeraars waardoor de kosten voor iedere patiënt (ongeacht de gebruikte dosering) jaarlijks €70.000,- tot €80.000,- bedragen. Hierbij komen nog de kosten van het toedieningssysteem en het onderhoud daarvan. Het is echter niet duidelijk of alle zorgverzekeraars deze regeling hanteren. De jaarlijkse kosten van bosentan bij een dosering van 250 mg/dag bedragen ca. €40.137,-².

Sildenafil

De aanbevolen dosering van sildenafil ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is 3 tabletten van 20mg per dag. De kosten per DDD bedragen €19,02 per patiënt (apotheek inkoop prijs; exclusief BTW). De declaratiekosten per dag bedragen dan €17,72 (apotheek inkoop prijs minus "Claw Back") en voor 12 maanden € 7294,- inclusief BTW en WTG-opslag).

Onzekere factoren in de kostenconsequentieraming zijn de gebruikte dosering en het percentage responders: Zoals in het farmacotherapeutisch rapport voor sildenafil is beschreven zijn in veel gepubliceerde onderzoeken hogere doseringen (100-120 mg/dag)

gebruikt en zijn vrijwel alle aan het vervolgonderzoek deelnemende patiënten uiteindelijk ook met de hoogst onderzochte dosering (240 mg/dag) behandeld. Uitgaande van de aanbevolen dosering (60 mg/dag) wordt sildenafil in de praktijk gedoseerd op geleide van het effect en de mate waarin de patiënt het middel verdraagt. Het is waarschijnlijk dat bij een aanmerkelijk aantal patiënten de gebruikte dosering hoger zal zijn dan de aanbevolen dosering van 60 mg/dag. Aanname in de KCR is dat 50% van alle behandelde patiënten met een hogere dosering (120 mg/dag) wordt behandeld.

Verder wordt in de raming uitgegaan van een responspercentage van de behandeling met sildenafil van 75%.

Aantal patiënten

Het is lastig om de incidentie en prevalentie goed te schatten aangezien goede bronnen ontbreken. Op basis van informatie uit het veld schat de fabrikant dat er in Nederland thans 250I patiënten met PAH WHO-klasse III zijn. Het is niet waarschijnlijk dat de incidentie in de loop der tijd sterk zal veranderen. Indien het stellen van de diagnose verbetert, zou de incidentie echter wel kunnen toenemen. Momenteel wordt namelijk slechts 50% van de gevallen gedetecteerd (Synovate Healthcare pulmonary arterial hypertension market assessment, 2005).

In 2004 blijken, volgens het CVZ rapport "Evaluatie inzet geneesmiddelen epoprostenol en bosentan bij de behandeling van Pulmonale Hypertensie"³, ongeveer 210 patiënten behandeld te worden met epoprostenol of bosentan, dan wel met een combinatie van beide middelen. De in dit rapport gesignaleerde toename van het aantal patiënten sinds 2001 wordt veroorzaakt enerzijds doordat er meer mensen met pulmonale hypertensie worden gediagnosticeerd en anderzijds doordat de patiënten door de behandeling langer leven. Uit de GIP-databank zijn de volgende gegevens bekend ten aanzien van het aantal gebruikers bosentan en epoprostenol:

	2000	2001	2002	2003	2004
B01AC09 Epoprostenol (<i>Flolan</i> ®)	10	13	18	35	35
C02KX01 Bosentan (<i>Tracleer</i> ®)				124	208

Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2005
Geactualiseerd op: 25-08-2005

Uit vervolgonderzoek blijkt dat door de behandeling met epoprostenol en door de behandeling met bosentan op lange termijn de sterfte significant vermindert (Sitbon et al. 2002⁴, McLaughlin et al. 2002⁵, Sitbon et al. 2003⁶, McLaughlin et al. 2005⁷). Het effect van sildenafil op de mortaliteit is nog onbekend. Het is te verwachten dat door gecombineerde inzet van de beschikbare specifieke middelen de sterfte nog verder afneemt, waardoor op termijn de prevalentiecijfers zullen stijgen.

Op grond van bovenstaande cijfers kan worden geconcludeerd dat de schatting van 250 patiënten met PAH WHO-klasse III aannemelijk is. Het is echter waarschijnlijk dat ook de meeste klasse IV patiënten met sildenafil zullen worden behandeld. Aangezien ook klasse II PAH al behandeling nodig heeft (en op grond van de klinische studie geen verschil in effectiviteit wordt verwacht bij klasse II PAH) is het daarnaast waarschijnlijk dat in de praktijk ook klasse II patiënten met sildenafil zullen worden behandeld. In deze kostenconsequentieraming wordt echter geen rekening gehouden met behandeling van klasse II en klasse IV patiënten.

Duur van de behandeling

Er zijn nog geen overlevingsgegevens van sildenafil bekend. De prognose bij niet behandelen is 3 jaar. De prognose verlenging door epoprostenol is 2 tot 3 jaar extra. Prognoseverlenging door bosentan lijkt ook al meer dan 3 jaar extra te bedragen (onder meer als gevolg van combinatie met epoprostenol). Het is te verwachten dat door combinatietherapie met sildenafil (bij WHO klasse III patiënten met bosentan) de prognose van PAH nog gunstiger wordt.

Substitutie van de huidige behandeling

Omdat bosentan en epoprostenol ook geregistreerd zijn voor de behandeling van PAH WHO functionele klasse III verwacht de fabrikant dat er sprake zal zijn van substitutie van

geneesmiddelen. Echter, verwacht kan worden dat sildenafil vooral in combinatie met bosentan (of een nu nog experimentele betere nieuwe endothelinereceptorantagonist) of epoprostenol of met het inmiddels ook in Europa geregistreerde prostacyclinederivaat iloprost [Ventavis®]) gebruikt zal worden^{8,9}.

Marktpenetratie

Hoeveel van de in aanmerking komende patiënten ook daadwerkelijk met sildenafil behandeld zullen gaan worden is moeilijk in te schatten. De fabrikant gaat er in de ingediende budgetimpact analyse van uit dat alle in aanmerking komende patiënten ook daadwerkelijk behandeld zullen gaan worden.

3. Kostenconsequentieraming

Voor behandeling van patiënten met PAH WHO-klasse III zijn de kosten als volgt:
Op basis van de aanbevolen dagdosis (60 mg/dag) bedragen de jaarlijkse kosten per patiënt voor Revatio®: €7.294,- (bij 75% respons: €5.471,-). Voor 250 patiënten bedragen de totale jaarlijkse kosten: €1.823.500,- (75%: € 1.367.625,-). Als wordt aangenomen dat de helft van de patiënten met de dubbele dosis worden behandeld bedragen deze kosten respectievelijk € 10.941,- (75%: €8.206,-) en € 2.735.250,- (75%: € 2.051.438,-).
De jaarlijkse kosten per patiënt voor bosentan bedragen: €40.000,-. De totale kosten voor 250 patiënten bedragen op jaarbasis €10.000.000,-.
De jaarlijkse kosten per patiënt voor epoprostenol bedragen: €70.000,- tot 80.000,-. De totale kosten voor 250 patiënten bedragen op jaarbasis €17.500.000,- tot €20.000.000,-.

Mocht Revatio® bij alle patiënten worden ingezet als combinatietherapie, dan zijn de méérkosten bij 100% marktpenetratie gelijk aan de hierboven genoemde totale jaarlijkse kosten van behandeling met sildenafil. Indien sildenafil bij een deel van de patiënten in de plaats zou komen van bosentan (en alle overige patiënten sildenafil zouden gebruiken in combinatie met bosentan), dan zou gebruik van sildenafil kostenbesparend kunnen zijn: dit is naar schatting het geval vanaf een substitutiepercentage van 18%.

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

Doorrekening: 03-02-2006 / College voor zorgverzekeringen

Tabel 1 Basisgegevens

Merknaam	Revatio®	
Stofnaam	Sildenafil	
ATC code	G04BE3	
Indicatie	Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse III, om de inspanningstolerantie te verbeteren.	
Farmaceutische vorm	Filmomhulde tablet	
Kwantitatieve samenstelling	20 mg tablet	
Standaarddosis	60 mg/ dag	
Aantal eenheden per verpakking	90 stuks à 20 mg tablet	
AIP per verpakking	€ 6,34 à 90 tabletten = € 570,60	<i>excl. BTW</i>
WTG opslag 2005 (per voorschrift)	€ 6,10	<i>excl. BTW</i>
Aantal voorschriften per patiënt per jaar	12 verpakkingen à 90 tabletten van 20mg	
Vergoedingsprijs	€ 6808,-	
Totale kosten per patiënt per jaar	€ 7294,-	<i>incl. BTW en WTG-opslag</i>

Tabel 2 Uitgangspunten KCR

	Totale kosten
Aantal patiënten: 250	
60 mg/dag, marktpenetratie 100%	€ 1.823.500,-
60 mg/dag, 75% respons	€ 1.367.625,-
0,5*60 mg/dag + 0,5*120 mg/dag, 75% respons	€ 2.051.438,-

Referenties

¹ Galiè N, Ghofrani H.A, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-57.

² Farmacotherapeutisch rapport bosentan (Tracleer®), College voor zorgverzekeringen, 10 december 2002

³ Eijkel J van, Eijgelshoven MHJ. Evaluatie inzet geneesmiddelen epoprostenol en bosentan bij de behandeling van Pulmonale Hypertensie. College voor zorgverzekeringen, Diemen. Op 25 november 2004 uitgebracht aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

⁴ Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788

⁵ McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482

⁶ Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a one year follow-up study. *Chest* 2003; 124:247-254

⁷ McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2005; 25:244-249

⁸ Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-1436

⁹ Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39:869-884