

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
6 juli 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2784154

Datum  
24 september 2007

Ons kenmerk  
PAK/27054631

Behandeld door  
J. van Eijkel

Doorkiesnummer  
(020) 797 8564

Onderwerp  
Aanpassing nadere voorwaarden  
bosentan (Tracleer®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 6 juli 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) gevraagd te adviseren over een uitbreiding van de nadere voorwaarden voor bosentan op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het bijgevoegde Farmacotherapeutische rapport over bosentan (Tracleer®) bij de indicatie digitale ulcera.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u de nadere voorwaarden voor bosentan uit te breiden met de groep verzekerden van 18 jaar en ouder die lijden aan systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera.

#### Achtergrond

Bosentan is momenteel samen met sitaxentan geclusterd op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Op bijlage 2 van de Regeling is de vergoeding van deze geneesmiddelen beperkt tot de verzekerden die lijden aan pulmonale arteriële hypertensie klasse III volgens de indeling van de New York Heart Association.

Recent is bosentan ook geregistreerd voor vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera. Systemische sclerose of scleroderma, is een aandoening die gekenmerkt wordt door een abnormale groei van bindweefsel, ontstekingsreacties en vaatschade. Door de vaatschade kunnen digitale ulcera optreden. Dit zijn necrotische zweren aan de uiteinden van de vingers en de tenen en op skeletpunten van de huid, zoals de elleboog. Zij komen bij ongeveer 50% van de patiënten met scleroderma voor en zijn zeer pijnlijk, genezen langzaam en kunnen leiden tot lokaal functieverlies. Bij een actief ontstekingsproces kunnen complicaties optreden zoals verlies van weefsel (necrose), en een infectie die zich kan uitbreiden naar onderliggende weefsels en bot. In het ergste geval kan dit leiden tot amputatie. Er is

sprake van aanhoudende digitale ulcera als de patiënt onvoldoende reageert op de behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten en iloprost, dan wel deze geneesmiddelen niet kan gebruiken.

#### Uitkomsten CFH-beoordeling

De CFH heeft voor de bepaling van de therapeutische waarde van bosentan bij de behandeling van digitale ulcera, bosentan vergeleken met intraveneus iloprost (Ilomedine®). De conclusie is dat bosentan een remmend effect heeft op de vorming van nieuwe digitale ulcera. Bosentan heeft een therapeutische meerwaarde bij de preventie van (nieuwe) digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose gepaard gaand met digitale ulcera. Iloprost is alleen onderzocht bij de behandeling van bestaande ulcera.

Systemische sclerose of scleroderma komt in Nederland bij ongeveer 1600 patiënten voor. Naar schatting hebben 650 van deze patiënten een vorm van digitale ulcera. Hiervan zal volgens de CFH naar verwachting 10% zijn aangewezen op behandeling met bosentan. Bij uitbreiding van de nadere voorwaarden van bosentan zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget € 1,7 miljoen bedragen. Als ook andere ernstig zieke patiënten met digitale ulcera de behandeling met bosentan vergoed zouden krijgen, nemen de geraamde kosten verder toe.

#### Reactie belanghebbende partijen

Partijen kunnen zich goed vinden in de voorgestelde uitbreiding van de aanspraak op bosentan. Op verzoek van Zorgverzekeraars Nederland zijn de nadere voorwaarden verder uitgeschreven waardoor controle op de aanspraak wordt vereenvoudigd.

#### Overwegingen CVZ

Bij de geadviseerde omschrijving van de voorwaarden heeft het CVZ de volgende bestuurlijke overwegingen meegenomen.

- Bosentan is het enige geneesmiddel (weesgeneesmiddel), dat is geregistreerd voor digitale ulcera bij systemische sclerose. De CFH kon vanwege ontbrekende gegevens niet de subpopulatie van patiënten karakteriseren die de meeste baat hebben bij een behandeling met bosentan.
- De gegevens over de effectiviteit van de behandeling met bosentan, ter voorkoming van digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose, zijn beperkt tot een gebruik over een periode van slechts 6 maanden. Gegevens over veiligheid en effectiviteit bij langdurig gebruik ontbreken nog.
- Volgens de registratietekst mag de behandeling van systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera met bosentan alleen worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van systemische sclerose. Verder heeft de registratieautoriteit geëist dat de vergunninghouder een landelijk systeem voor gecontroleerde distributie invoert en gegevens over veiligheid en effectiviteit van deze behandeling verzamelt.

#### Conclusie

Gelet op de ernst van de betreffende aandoening en de therapeutische meerwaarde voor patiënten met systemische sclerose gepaard gaand met aanhoudende digitale ulcera, adviseert het CVZ u de indicatievoorwaarden voor bosentan uit te breiden met deze indicatie. Het CVZ is van mening dat gezien de zeer hoge kosten en het ontbreken van veiligheids- en effectiviteitsgegevens op langere termijn van het gebruik van bosentan de toegang tot dit geneesmiddel beperkt moet worden tot die groep patiënten waarvoor de therapeutische meerwaarde is aangetoond.

#### Advies omschrijving van de voorwaarden voor bosentan

In verband met het vorenstaande adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor bosentan en sitaxentan te splitsen en het laatste geneesmiddel te voegen bij de voorwaarde voor sildenafil. Deze voorwaarde is namelijk gelijk aan de huidige voorwaarde voor sitaxentan. De betreffende voorwaarden worden dan als volgt omschreven:

**30. Bosentan**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan:

- a. pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III, of
- b. systemische sclerose en die
  - het geneesmiddel krijgt voorgeschreven ter voorkoming van nieuwe digitale ulcera,
  - onvoldoende reageert op de behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten en iloprost, dan wel deze geneesmiddelen niet kan gebruiken en
  - 18 jaar of ouder is.

**42. Sitaxentan en sildenafil**

Voorwaarde:

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

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

# Farmacotherapeutisch rapport bosentan (Tracleer®) bij de indicatie digitale ulcera

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bosentan (Tracleer®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde bij de indicatie digitale ulcera is vergeleken met intraveneus iloprost (Ilomedine®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bosentan remt de vorming van nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose. Het is nog onduidelijk welke patiënten baat hebben bij een behandeling met bosentan. Er is geen indirecte vergelijking met iloprost mogelijk vanwege totaal verschillende onderzoeksopzetten en gehanteerde definities en eindpunten. Bosentan is vooral onderzocht op de preventie van nieuwvorming van digitale ulcera, terwijl iloprost vooral is onderzocht op de genezing van bestaande ulcera.

De belangrijkste verschillen in bijwerkingen zijn dat bij bosentan vooral perifeer oedeem en verhoging van de leveraminotransferasen (eventueel leverfunctiestoornissen) optreden en bij iloprost hypotensie, hoofdpijn en lokale reacties op de infusieplaats.

De ervaring met bosentan bij de indicatie 'vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera' is beperkt. Ook is de toepassing van bosentan bij patiënten met zowel arteriële pulmonale hypertensie als systemische sclerose beperkt. De ervaring bij alleen arteriële pulmonale hypertensie is voldoende.

De toepasbaarheid wordt bij bosentan vooral beperkt door het interactieprofiel en bij iloprost door de contra-indicaties.

Het gebruik van bosentan en iloprost is verschillend. Het is niet op voorhand aan te geven of het gebruiksgemak van een tweemaal daagse orale toediening groter is dan één intraveneuze toediening per maand.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de preventie van (nieuwe) digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera heeft bosentan een therapeutische meerwaarde. Het is nog onduidelijk welke patiënten het meeste baat hebben bij een behandeling met bosentan. Iloprost is alleen goed onderzocht bij de behandeling van bestaande ulcera.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Tracleer®
<b>Samenstelling</b>	Bosentan, tablet 62,5 mg, 125 mg.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Pulmonale arteriële hypertensie NYHA-klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in primaire pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale arteriële hypertensie secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte en pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met aangeboren systemische naar pulmonale shunting en eisenmengerfysiologie.  Vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera.
<b>Dosering</b>	Begindosering: 62,5 mg tweemaal per dag gedurende 4 weken. Onderhoudsdosering: 125 mg tweemaal per dag.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Bosentan is een endotheline receptor antagonist (ERA) met affiniteit voor de receptoren endotheline A (ET <sub>A</sub> ) en B (ET <sub>B</sub> ). Het vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand

	met als gevolg een verhoging van het hartminuutvolume zonder toename van de hartslag.
<b>Bijzonderheden</b>	Bosentan is een weesgeneesmiddel dat onder nadere voorwaarden ten laste van de zorgverzekering kan worden verstrekt.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

*Systemische sclerose* (scleroderma) wordt gekenmerkt door inflammatoire reacties, vaatschade en excessieve vorming en inbouw van collageen.<sup>1</sup> Waarschijnlijk ligt een interactie tussen het immuunsysteem en het vasculaire systeem hieraan ten grondslag. Een hypothese is dat endotheeldisfunctie in een vroeg stadium van de ziekte optreedt met een verhoogde productie van endotheline 1 en een verminderde afgifte van prostacycline. Zoals bij pulmonale hypertensie resulteert dit lokaal in een gewijzigde vaattonus en een afwijkende respons op vasoactieve stoffen. Endotheline 1 verandert samen met de toegenomen hoeveelheid 'platelet-derived growth factor' gladde spiercellen in myofibroblasten. Door proliferatie van de myofibroblasten vernauwen de kleinere vaten. In een later ziektestadium worden de inflammatoire reacties minder en overheerst de fibrose van diverse weefsels met de voor systemische sclerose typische uitingen zoals huidverdichtingen, contracturen rond gewrichten, diverse functiestoornissen van het maag-darmkanaal, interstitiële longfibrose en nierfunctiestoornissen. Bij 95% van de patiënten met systemische sclerose komt het fenomeen van Raynaud voor en bij meer dan 70% pulmonale manifestaties.<sup>1</sup> Pulmonale arteriële hypertensie komt bij 10-40% voor. De meest voorkomende oorzaak van overlijden zijn de longfibrose en de renale crisis.

*Digitale ulcera* zijn necrotische laesies aan de uiteinden van vingers en tenen en op de huid op skeletpunten zoals de elleboog.<sup>2</sup> Zij komen bij ongeveer 50% van de patiënten met systemische sclerose voor en zijn zeer pijnlijk, genezen langzaam en kunnen leiden tot lokaal functieverlies.<sup>2</sup> Bij een actief ulcus kunnen complicaties optreden zoals verlies van weefsel en een infectie die zich kan uitbreiden naar onderliggende weefsels en bot. Ontstaan van gangreen leidt tot amputatie. De ulcera aan vingers en tenen ontstaan waarschijnlijk door de progressieve toename van de ischemie van het lokale weefsel. De vasospasmen door het fenomeen van Raynaud kunnen hieraan bijdragen, maar de vasculopathie door de systemische sclerose is een belangrijker factor. De verbindweefseling van de intima kan leiden tot een vernauwing van de vaten met meer dan 75%.<sup>2</sup> Verder wordt de ischemie verergerd door de endotheeldisfunctie met een verhoogde productie van endotheline 1 en een verminderde afgifte van prostacycline en door de trombosevorming door activering van trombocyten. De ulcera op de huid op skeletpunten heeft waarschijnlijk een andere oorzaak en wordt minder beïnvloed door lokale circulatiestoornissen.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Niet medicamenteuze therapie voor de preventie en behandeling van digitale ulcera is dezelfde als voor het fenomeen van Raynaud: vermijding van lage omgevingstemperatuur en van emotionele stress. Ook het stoppen met roken is essentieel om versnelde vasculopathie en lokale ischemie af te remmen. Verder dient de patiënt er zoveel mogelijk op te letten de betreffende plaatsen niet te verwonden.

Naast pijnstillende medicatie (opiaten) en systemische antibiotica worden de patiënten in het algemeen medicamenteus behandeld met vaatverwijdende geneesmiddelen<sup>2</sup> (alfa1-receptorblokkerende middelen, calciumantagonisten, nitraten, ACE-remmers en AT1-antagonisten), waarbij alleen voor dihydropyridine calciumantagonisten is aangetoond dat zij een positief effect op het aantal digitale ulcera kunnen hebben.<sup>12</sup> Verder wordt bij moeilijk behandelbare digitale ulcera intraveneus iloprost toegepast.<sup>2,10</sup> Op dit moment worden epoprostenol, treprostinil, sildenafil, anticoagulantia, trombocytenuitremmers, statines en SSRI's onderzocht op hun werkzaamheid bij digitale ulcera.<sup>2</sup>

In dit rapport zal bosentan worden vergeleken met iloprost. Iloprost is weliswaar officieel niet geregistreerd voor deze indicatie, maar wordt wel intramuraal hierbij toegepast. Gezien de formulering van de nieuwe indicatie van bosentan ('aanhoudende ulcera'), is het de bedoeling bosentan in te zetten bij patiënten die met de gebruikelijke therapie (o.a. dihydropyridine calciumantagonisten) niet uitkomen.

### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 12 juni 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: bosentan; bosentan AND digit\*, ook met de limitering 'clinical trial' en 'title' (medline). Dit leverde verder geen nieuwe literatuur op.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid

Belangrijk voor de evaluatie van de werkzaamheid is de preventie van nieuw gevormde digitale ulcera en de genezing van de bestaande ulcera.

In het prospectieve, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek van **Korn et al.** werden 122 patiënten gerandomiseerd voor een therapie met bosentan of placebo.<sup>4</sup> De belangrijkste *inclusiecriteria* waren gelokaliseerde sclerose of diffuse systemische sclerose, een leeftijd van > 18 jaar, een lichaamsgewicht van > 40 kg, digitale ulcera gedurende het laatste jaar en een transaminasespiegel < 3 maal de ULN ('upper limit of normal'). Belangrijkste *exclusiecriteria* waren klinische instabiliteit zoals bij actieve renale crisis of gevorderde cardiopulmonaire ziekte, gebruik van een parenteraal prostacycline gedurende de laatste 3 maanden, eerder gebruik van bosentan, en gebruik van antibiotica voor geïnfecteerde ulcera. Gebruik van bestaande gerichte medicatie was toegestaan (calciumblokkers, ACE-remmers, AT1-antagonisten, directe vasodilatoren, pentoxyfylline, NSAID's, antirheumatica en corticosteroiden). Na randomisatie kreeg de groep met actieve therapie eerst 4 weken bosentan 62,5 mg tweemaal per dag en daarna 12 weken bosentan 125 mg tweemaal per dag. De totale *onderzoeksduur* was 16 weken. Het *primaire eindpunt* was het aantal nieuw gevormde ulcera tijdens het 16 weken durende onderzoek. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' en 'trend carried forward'. Bij 'trend carried forward' wordt aangenomen dat een eenmaal ingezette verbetering of verslechtering zich voortzet of dat geen verbetering aanhoudt. De resultaten van dit onderzoek zijn te vinden in tabel 1. Het onderzoek van **Seibold et al.** was eveneens een prospectief, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek waarbij 188 patiënten werden gerandomiseerd.<sup>5</sup> Een belangrijk verschil met de *inclusiecriteria* van het onderzoek van Korn et al. is dat ten tijde van de randomisatie alle patiënten tenminste één actief ulcer moesten hebben. De *exclusiecriteria* waren in grote lijnen vergelijkbaar. Gebruik van bestaande gerichte medicatie was toegestaan. Actieve therapie bestond uit de eerste 4 weken bosentan 62,5 mg tweemaal per dag en vervolgens 20 weken bosentan 125 mg tweemaal per dag. De dosering kon tijdens de behandeling aan de hand van bijwerkingen worden aangepast. De *onderzoeksduur* was 32 weken behandeling waarvan 24 weken actieve behandeling; indien het actieve ulcer na 12 weken alsnog was genezen, werd de actieve behandeling vanaf dat tijdstip tot 12 weken verlengd. Er waren twee *primaire eindpunten*: 1. het aantal nieuw gevormde ulcera tijdens de 24 weken durende behandelperiode en 2. tijdsduur tot complete genezing van het actieve ulcer bij patiënten waarbij het ulcer gedurende de 12 weken actieve behandeling erna niet terugkeerde of geen aangrenzend ulcer ontstond. De *analyse* is uitgevoerd over alle behandelde patiënten en met de techniek 'trend carried forward'. De resultaten van dit onderzoek zijn te vinden in tabel 1.

*Tabel 1.* Resultaten van placebogecontroleerde onderzoeken van bosentan bij de indicatie digitale ulcera.

Studie, duur	Interventie	N	gemiddeld aantal nieuw gevormde ulcera per patiënt (primair eindpunt)	p-waarde
Korn et al. <sup>4</sup> , 16 weken	Naast andere gerichte medicatie:  bosentan 125-250 mg/dag versus placebo	79 43	<i>Algehele populatie:</i>  1,4 2,7	0,0083 tov placebo
	bosentan 125-250 mg/dag versus placebo	53 24	<i>Populatie met baseline ulcera: *</i>  1,8 3,6	
Seibold et al. <sup>5</sup> , 24 weken	Naast andere gerichte medicatie:  bosentan 125-250 mg/dag versus placebo	98 90	<i>Algehele populatie:</i>  1,9 2,7	0,035 tov placebo

\*bij randomisatie had 67% van de patiënten op bosentan en 56% van de patiënten op placebo digitale ulcera.

De baselinegegevens in deze twee onderzoeken waren vergelijkbaar, evenals het gebruik van specifieke medicatie.

Het percentage patiënten met nieuw gevormde ulcera was in het onderzoek van **Korn et al.** 58% bosentan versus 61% placebo (niet statistisch significant verschil).<sup>4</sup> Echter bij placebo werden in het algemeen vaker meerdere nieuwe ulcera gevormd; vier of meer nieuwe ulcera werden gevormd bij 13% van de patiënten behandeld met bosentan versus 42% placebo (statistische significantie niet vermeld). Het beschermend effect van bosentan op de nieuwvorming van ulcera was het meest duidelijk na 8 weken behandeling en bleef gedurende de onderzoeksperiode behouden.

Het verschil in gemiddeld aantal nieuw gevormde ulcera in de subpopulatie van patiënten met baseline ulcera is volgens het EPAR alleen statistisch significant indien de analysetechniek 'trend carried forward' wordt toegepast en is niet meer statistisch significant indien de analysetechniek 'last observation carried forward' wordt gebruikt. Dit was bovendien een *post hoc* analyse en het onderzoek was niet van een voldoende power om verschillen goed aan te tonen.

Er werden geen verschillen gezien in tijdsduur tot het compleet of partieel genezen van het actieve ulcus of in het aantal patiënten waarbij het actieve ulcus compleet of partieel genas. Dit waren echter secundaire eindpunten.

In grote lijnen waren de uitkomsten van het onderzoek van **Seibold et al.** vergelijkbaar.<sup>5</sup> Ook hij vond dat bij gebruik van bosentan minder multipele ulcera werden gevormd. De reductie in het risico van het optreden van meerdere nieuwe ulcera was groter bij bosentan dan bij placebo, waarbij het verschil statistisch significant was bij het optreden van het vijfde ulcus ( $p = 0,0314$ ; hazard ratio 0,452 [0,215-0,951]). De beschermende werking van bosentan op de nieuwvorming van ulcera werd statistisch significant rond week 12.

Er werd in dit onderzoek geen verschil gezien tussen bosentan en placebo in het tweede primaire eindpunt: tijdsduur tot complete genezing van het actieve ulcus bij patiënten, bij wie het ulcus gedurende de 12 weken actieve behandeling erna niet terugkeerde of geen aangrenzend ulcus ontstond. Na 24 weken behandeling was in beide groepen bij circa 50% van de patiënten het actieve ulcus genezen dat vervolgens gedurende 12 weken niet terugkeerde.

Er zijn enkele onderzoeken gepubliceerd, waarbij gekeken is naar het effect van de prostacycline-analoog iloprost op digitale ulcera. Nadat in een aantal kleine, veelal ongecontroleerde onderzoeken aanwijzingen waren gevonden voor een positief effect van intraveneus iloprost op digitale ulcera, werd door **Wigley et al.** een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd bij 131 volwassen patiënten met systemische sclerose.<sup>7</sup> Alle patiënten hadden het fenomeen van Raynaud; *inclusiecriteria* was een minimum van 8 aanvallen per week of één of meer digitale laesies aan de vingers (ulcera, fissuren, paronychia). Belangrijkste *exclusiecriteria* waren stollingsstoornissen; angina pectoris, chirurgische sympatectomie, of kanker gedurende het laatste jaar; TIA, CVA of myocardinfarct tijdens de laatste 6 maanden; recent ontstane nierfunctiestoornissen; geschiedenis van verslaving aan drugs of alcohol; roken gedurende de laatste 4 weken. Gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten, andere vasodilatoren, acetylsalicylzuur of dipyridamol was niet toegestaan. De *dosering* van iloprost was 0,1 mg/ml met een infusiesnelheid van 0,5-2,0 nanog/kg/min gedurende 6 uur gedurende 5 opeenvolgende dagen. Er werd vergeleken met een fysiologisch zoutinfuus met eenzelfde infusieschema. Na de 5<sup>e</sup> behandeldag was er een dubbelblinde observatieperiode van 9 weken. De digitale laesies werden

geteld op dag 1 en 5 van de behandeling en na 3, 6 en 9 weken vervolgdur. In de *analyse* zijn de data verwerkt van patiënten die de hele behandeling hadden ondergaan en waarvan gegevens van tenminste 6 weken vervolgdur beschikbaar waren (88% van de geïncludeerde patiënten op iloprost en 87% van de patiënten op placebo). In beide onderzoeksgroepen was de wondbehandeling en het antibioticagebruik vergelijkbaar. Van de geïncludeerde patiënten hadden 55% (iloprost) en 57% (placebo) digitale laesies bij aanvang van het onderzoek. Gedurende de observatieperiode had 20-28% van de patiënten een reductie van tenminste 50% van het aantal laesies (iloprost) *versus* 5-18% (placebo); dit verschil was niet statistisch significant. Ook als alleen gekeken werd naar de ulcera (dus de fissuren en paronychiae niet meegerekend), waren er geen statistisch significante verschillen.

In een prospectief, observationeel onderzoek van **Bettoni et al.** met *onderzoeksdur* 3 jaar werden 30 patiënten op volgorde van binnenkomst geïncludeerd.<sup>8</sup> *Inclusiecriteria* waren systemische sclerose, ernstige ziekte van Raynaud, cutane laesies of pulmonale hypertensie. Van de 30 patiënten hadden 22 digitale ulcera. *Exclusiecriteria* waren CVA, angina pectoris en myocardinfarct. In tegenstelling tot het onderzoek van Wigley et al. was gebruik van calciumantagonisten, ACE-remmers, AT1-antagonisten en acetylsalicylzuur toegestaan. Iloprost werd intraveneus toegediend; eerste 5 dagen een 6 uur durend infuus met de maximaal verdraagbare *dosis* (mediaan 2,26 nanog/kg/min.), daarna een infuus één dag per 3 weken. Bij 19 van de 22 patiënten trad volledige genezing op van de ulcera. Van de 6 patiënten die de behandeling na 2 jaar staakten, keerden bij 5 de ulcera gedurende 10 maanden (mediaan; resterende onderzoekstijd) niet meer terug.

**Bali et al.** komen in hun overzicht van onderzoeken met iloprost tot de conclusie dat toepassing een langdurig positief effect heeft met het volgende toedieningsschema: eerste 5 dagen een infuus gedurende 3 uur (0,5-2,0 nanog/kg/min.) en daarna één infuus per maand.<sup>9</sup>

#### Discussie:

Een probleem bij het onderzoek naar de werkzaamheid op digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose is, dat het gaat om een heterogene, variabel verlopende ziekte. Doorgaans zijn placebo-effecten dan relatief groot en zijn relatief veel patiënten nodig om een statistisch significant effect waar te nemen. Dit is lastig voor het onderzoek met een geneesmiddel voor een weesindicatie.

In de besproken onderzoeken van Korn et al. en Seibold et al. waren de verschillen tussen bosentan en placebo weliswaar statistisch significant, maar wel afhankelijk van de toegepaste analysetechniek.<sup>11</sup> In het assessment report worden verder nog andere kanttekeningen geplaatst bij de twee onderzoeken. Zo is het de vraag in hoeverre de onderzochte populaties representatief zijn voor de doelpopulatie: een relatief laag percentage (ca. 50%) van de patiënten had het fenomeen van Raynaud, lage percentages patiënten gebruikten ACE-remmers (ca. 15%) en/of calciumantagonisten (35-50%) en in het RAPID 2 onderzoek was er een laag percentage rokers (ca. 15-20%). Verder is niet aangegeven hoe de wondverzorging gebeurde en of dit in de onderzoeksgroepen vergelijkbaar was. Ook waren er (trend-)verschillen in baselinegegevens. Ondanks deze kanttekeningen is de CHMP van mening dat bosentan een positief effect heeft op de vorming van nieuwe ulcera en dat deze (soms kleine) verbeteringen klinisch relevant zijn, gezien de ernst van de aandoening. Er dient nader onderzoek te worden gedaan voor de vaststelling welke patiënten binnen de populatie het meeste baat hebben bij een behandeling met bosentan. Indirecte vergelijking met iloprost is niet mogelijk vanwege totaal verschillende onderzoeksopzetten en gehanteerde definities en eindpunten.

#### Conclusie:

Bosentan remt de vorming van nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose. Het is nog onduidelijk welke patiënten het meeste baat hebben bij een behandeling met bosentan. Er is geen indirecte vergelijking met iloprost mogelijk vanwege totaal verschillende onderzoeksopzetten en gehanteerde definities en eindpunten. Bosentan is vooral onderzocht op de preventie van nieuwvorming van digitale ulcera, terwijl iloprost vooral is onderzocht op de genezing van bestaande ulcera.

#### **4.b. Effectiviteit**

Er is geen goed onderzoek met bosentan verricht met als primair eindpunt de vermindering van het aantal infecties, verbetering van de handfunctie of vermindering van amputaties. De handfunctie is wel meegenomen als secundaire eindparameter met niet consistente resultaten. Ook met intraveneus iloprost is niet specifiek onderzoek verricht naar deze eindpunten.



#### 4.c. Bijwerkingen

Het assessment report geeft aan dat in de twee klinische onderzoeken het bijwerkingenprofiel van *bosentan*, toegepast bij de indicatie 'vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera' vergelijkbaar is met die bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie.<sup>11</sup> Bijwerkingen die in de twee klinische onderzoeken duidelijk vaker optraden bij *bosentan* dan bij placebo waren perifeer oedeem (14% *bosentan* vs 5% placebo) en verhoging van de leveraminotransferasen tot 3 maal de bovengrens van normaal (11% vs 1%).<sup>11</sup> In het RAPID 1 onderzoek staakte 11% van de patiënten de behandeling met *bosentan* vanwege bijwerkingen (6% vanwege abnormale leverfunctiewaarden).<sup>4</sup> Bij placebo staakte 5% vanwege bijwerkingen. In het RAPID 2 onderzoek staakten vanwege bijwerkingen in de groep die *bosentan* gebruikte 8% van de patiënten de behandeling vs 10% placebo.<sup>5</sup>

Volgens de 1B-tekst van *bosentan* komen zeer vaak (> 10%) voor: nasofaryngitis en hoofdpijn, en vaak (1-10%): oedeem van de onderste ledematen; hypotensie, palpitaties, blozen; vermoeidheid; leverfunctiestoornissen; pruritus; misselijkheid, dyspepsie, droge mond; afname van de hemoglobineconcentratie.

Bij gebruik van *iloprost* komen volgens de 1B-tekst zeer vaak (> 10%) voor hoofdpijn, flush en maag-darmstoornissen en vaak (1-10%) hypotensie, myalgie, apathie, anorexie, rusteloosheid en lokale reacties op de infusieplaats. Bali et al. geven aan dat toepassing van *iloprost* bij digitale ulcera vooral aanleiding geeft tot hypotensie, hoofdpijn en flush, die mogelijk om een dosisreductie vragen.<sup>9</sup>

#### Conclusie:

De belangrijkste verschillen in bijwerkingen zijn dat bij *bosentan* vooral perifeer oedeem en verhoging van de leveraminotransferasen (eventueel leverfunctiestoornissen) optreden en bij *iloprost* hypotensie, hoofdpijn en lokale reacties op de infusieplaats.

#### 4.d. Ervaring

Het gebruik van *bosentan* bij patiënten met systemische sclerose én digitale ulcera is beperkt tot de onderzoekspopulaties in de klinische studies (312 patiënten).

*Bosentan* is sinds 2001 beschikbaar voor toepassing bij pulmonale arteriële hypertensie. De fabrikant geeft aan dat wereldwijd tot nu toe ongeveer 42.000 patiënten chronisch behandeld zijn (Tracleer LSUR januari 2007) en schat dat ongeveer 8000 patiënten met systemische sclerose zijn blootgesteld aan *bosentan*.

Het is niet bekend hoe vaak *iloprost* wereldwijd is gebruikt voor de behandeling van digitale ulcera bij systemische sclerose.

#### Conclusie:

De ervaring met *bosentan* bij de indicatie 'vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera' is beperkt. Ook is de toepassing van *bosentan* bij patiënten met zowel arteriële pulmonale hypertensie als systemische sclerose beperkt. De ervaring bij alleen arteriële pulmonale hypertensie is voldoende.

#### 4.e. Toepasbaarheid

De toepasbaarheid wordt in dit geval vooral beperkt door contra-indicaties, interacties en gebruik tijdens de zwangerschap.

#### *Contra-indicaties*

*Bosentan* is gecontra-indiceerd bij matige tot ernstige leverfunctiestoornissen (Child Pugh klasse B of C), en uitgangswaarden van leveraminotransferasen (ASAT en/of ALAT) hoger dan driemaal de bovengrens van normaal.

*Iloprost* is gecontra-indiceerd bij vergroot risico van hemorragie, ernstige coronaire aandoeningen, instabiele angina pectoris, recent myocardinfarct, hartfalen NYHA klasse II-IV, en ernstige hartaritmieën.

#### *Interactieprofiel*

Combinatie van *bosentan* met ciclosporine A of glibenclamide is gecontra-indiceerd en combinatie met rifampicine wordt niet aanbevolen. *Bosentan* induceert CYP2C9 en CYP3A4 en wordt zelf door deze enzymen gemetaboliseerd. Dit houdt in dat er theoretisch interacties mogelijk zijn met geneesmiddelen die via deze enzymen worden gemetaboliseerd of die deze enzymen remmen of activeren. De combinatie met sterke CYP2C9 en CYP3A4 remmers wordt in verband met het risico

van hepatotoxiciteit niet aanbevolen. Bosentan verlaagt de plasmaspiegel van simvastatine en de actieve metaboliet met 35–45%; een dosisaanpassing kan nodig zijn. Anticonceptiva worden minder betrouwbaar. Combinatie met sildenafil resulteerde in een belangrijk lagere blootstelling aan sildenafil (ca. 60%) en een belangrijk hogere blootstelling aan bosentan (ca. 50%). Interacties met *iloprost* zijn vooral te verwachten bij de combinatie met bloeddrukverlagende geneesmiddelen en met anticoagulantia.

#### *Gebruik tijdens de zwangerschap*

*Bosentan* wordt beschouwd als potentieel teratogeen voor de mens en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Bij ratten zijn bij doseringen rond het therapeutisch gebied misvormingen van het hoofd, het gezicht en van belangrijke bloedvaten gezien. Het is onbekend of *iloprost* veilig kan worden toegepast tijdens de zwangerschap. In de 1B-tekst is zwangerschap een contra-indicatie. Alleen bij ratten zijn afwijkingen gevonden (anomalieën van de tenen).

#### Conclusie:

De toepasbaarheid wordt bij bosentan vooral beperkt door het interactieprofiel en bij iloprost door de contra-indicaties.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

*Bosentan* wordt tweemaal daags oraal toegepast.

*Iloprost* wordt na het opstarten van de behandeling doorgaans eenmaal per maand intraveneus toegediend.

#### Conclusie:

Het gebruik van bosentan en iloprost is verschillend. Het is niet op voorhand aan te geven of het gebruiksgemak van een tweemaal daagse orale toediening groter is dan één intraveneuze toediening per maand.

## **5. Overige overwegingen**

### **5.a. Kosten**

In onderstaande tabel zijn de prijzen uit de z-index (taxe juli 2007) gebruikt.

De dosering van bosentan bij de indicatie 'vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera' is dezelfde als bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie. In de tabel is daarom de officiële DDD aangehouden. Bij iloprost is de onderhoudsdosering bij de niet-geregistreerde indicatie niet gelijk aan de dosering bij de geregistreerde indicatie. Daarom is bij iloprost uitgegaan van één infuus per maand gedurende 3-6 uur met een dosering tussen 0,5 en 2,0 nanog/kg/min.<sup>9,10</sup>

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs (exclusief BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
bosentan (Tracleer®)	2598,10*	250 mg	2598,10
iloprost (Ilomedine®)	136,93**	50 microg (1 flacon)	136,93

\* 56 tabletten van 125 mg

\*\* infusievl.conc. 0,05 mg/0,5 ml

Bij bosentan zijn de kosten van de eerste behandelmaand minder (tweemaal daags 62,5 mg): € 1957,00, dan van de behandelmaanden daarna (€ 2598,10).

Bij iloprost wordt eerst aangevangen met een 5-daags infuus, hetgeen neerkomt op eenmaal € 684,65.

Voor de berekening van de kosten per infuus iloprost is uitgegaan van één flacon; angebroken flacons zijn immers niet houdbaar en één flacon bevat ruim meer iloprost dan nodig voor één infuus (spillage).

#### Conclusie:

Het gebruik van bosentan is duurder dan van iloprost.

## 5.b. Bijzonderheden

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van bosentan

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant vindt dat bosentan een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera. De twee klinische onderzoeken geven volgens de fabrikant aan dat in een brede populatie systemische sclerose patiënten de behandeling met bosentan een statistisch significante en klinisch relevante vermindering (30-50%) geeft van het aantal nieuwe digitale ulcera vergeleken met placebo. Ook was het aantal patiënten met meerdere nieuwe digitale ulcera significant kleiner (37% vs 19%). Ook de handfunctie verbetert door behandeling met bosentan. Het behandelingseffect is groter naarmate een patiënt meer digitale ulcera heeft bij aanvang van de behandeling. Het behandelingseffect bleef na 24 weken behandeling gedurende 12 weken behouden.

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

De CFH is van oordeel dat bosentan een therapeutische meerwaarde heeft bij de preventie van (nieuwe) digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera. Het is niet aangetoond dat bestaande ulcera beter of sneller genezen.

Door de inclusie van een 'brede populatie' is niet duidelijk welke patiënten baat hebben bij een therapie met bosentan. Door de relatief kleine onderzoekspopulaties is dit door subanalyses niet te bepalen.

Dat bepaalde verschillen met placebo statistisch significant zijn, wordt een minder sterk argument met de wetenschap dat de analysemethode 'trend carried forward' is gebruikt en andere analysetechnieken zoals 'last observation carried forward' veelal geen statistische significantie laten zien. Omdat bij vergelijking van de resultaten van de meest gebruikte analysetechnieken structureel een trend tot een effect te zien was, is de CHMP tot de conclusie gekomen dat kan worden gesproken van een positief behandelingseffect. Omdat het gaat om een relatief ernstige aandoening zijn de (soms kleine) verbeteringen klinisch relevant. Verder dient te worden meegenomen dat het hier gaat om een heterogene, variabel verloopende ziekte. Doorgaans zijn placebo-effecten dan relatief groot en zijn relatief veel patiënten nodig om een statistisch significant effect waar te nemen. Dit is lastig voor het onderzoek met een geneesmiddel voor een weesindicatie.

De uitspraak dat 'het behandelingseffect groter is naarmate een patiënt meer digitale ulcera heeft bij aanvang van de behandeling' is gebaseerd op een *post hoc* analyse met de analysetechniek 'trend carried forward'.

## 7. CFH-advies

Bosentan remt de vorming van nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose. Het is nog onduidelijk welke patiënten het meeste baat hebben bij een behandeling met bosentan. Het is niet aangetoond dat bestaande ulcera beter of sneller genezen.

## 8. Literatuur

<sup>1</sup>Chung L, Lin J, Furst DE et al. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol 2006; 24: 374-392

<sup>2</sup>Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2006; 5: 125-8

<sup>3</sup>Meyer MF, Daigeler A, Lehnhardt M et al. Therapeutisches Management akraler Manifestationen der systemischen Sklerose. Med Klin 2007; 102: 209-18

<sup>4</sup>Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention bij treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum 2004; 50: 3985-3993 (RAPID 1)

<sup>5</sup>Seibold JR, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcerations related to systemic sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. Tekst voor publicatie wordt binnenkort aangeboden aan Ann Rheum Dis. (RAPID 2)

<sup>6</sup>Launay D, Diot E, Pasquier E et al. Le bosentan dans le traitement des ulcères digitaux évolutifs au cours de la sclérodermie systémique (9 cas). Presse Med 2006; 35: 587-92

<sup>7</sup>Wigley FM, Wise RA, Seibold JR et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis : a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Ann Intern Med 1994; 120: 199-206

<sup>8</sup>Bettoni L, Geri A, Airò P et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. Clin Rheumatol 2002; 21: 244-50

<sup>9</sup>Bali G, Aberer E. Iloprosttherapie bei systemischer Sklerodermie. Hautarzt 2003 ; 54 : 845-51

<sup>10</sup>Riemekasten G. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie des Raynaud-Syndroms und akraler Ulzerationen. Z Rheumatol 2005; 64: 90-2

<sup>11</sup>EMA. CHMP variation assessment report. Tracleer (bosentan). Londen, 22 maart 2007. EMA/H/C/000401/II/0029.

<sup>12</sup>Rademaker M, Cooke E, Almond N et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. BMJ 1989; 298: 561-4

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 augustus 2007.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk V/L/100 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Kostenconsequentieraming van opname van bosentan (Tracleer®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Bosentan is naast pulmonaire arteriële hypertensie recent geregistreerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera<sup>1</sup>. Bosentan is een endotheline receptor antagonist (ERA) met affiniteit voor de receptoren endotheline A (ET<sub>A</sub>) en B (ET<sub>B</sub>). Het vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand met als gevolg een verhoging van het hartminuutvolume zonder toename van de hartslag. Digitale ulcera komen voor bij patiënten met systemische sclerose, een bindweefselaandoening waarbij overproductie van collageen en andere matrixcomponenten van het bindweefsel in de huid en andere organen. Dit kan leiden tot digitale ulcera, zuurbranden, verbindweefseling van de longen, pulmonaire hypertensie, verbindweefseling van het hart, nierfalen, darmklachten, droge ogen en een droge mond. Digitale ulcera zijn ischemische laesies aan vingers en tenen welke zeer pijnlijk zijn en moeilijk genezen. Voor de preventie van digitale ulcera zijn nog geen geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem opgenomen. Intramuraal wordt wel intraveneus ilomedine toegepast bij actieve digitale ulcera, hier is in deze kostenconsequentieraming verder geen rekening mee gehouden.

### 2. Uitgangspunten

#### *Aantal patiënten*

Men neemt aan dat de ware incidentie van systemische sclerose wordt onderschat, aangezien de vroege kenmerken vaak over het hoofd worden gezien. De prevalentie ligt in Noord-Amerika en Australië tussen de 1,3 en 25 gevallen per 100.000 mensen<sup>2,3,4</sup>. In Europa is dit tussen de 1,3 en 14<sup>5</sup>. De prevalentie van systemische sclerose bedraagt in ons land naar schatting van de fabrikant ongeveer 10 per 100.000 inwoners, hetgeen neerkomt op 1.630 patiënten. De schatting van de fabrikant lijkt gegeven de in de literatuur gepresenteerde prevalentiecijfers een redelijke.

De fabrikant noemt in het dossier verschillende schattingen van het percentage patiënten met systemische sclerose die een vorm van digitale ulcera hebben, variërend van 20% tot 38%. In een Italiaans onderzoek werden percentages van 40% tot 50% gevonden. Aangezien goede betrouwbare schattingen voor de Nederlandse situatie ontbreken wordt in deze kostenconsequentieraming uitgegaan van 40%. Hiermee zijn er in ons land naar schatting 650 patiënten met systemische sclerose met een vorm van digitale ulcera.

Volgens de fabrikant komen alleen patiënten met aanhoudende digitale ulcera voor behandeling met bosentan in aanmerking. Naar schatting van de fabrikant betreft dit slechts 10% van de patiënten met digitale ulcera. Deze schatting is gebaseerd op een expert-opinion van vijf internist-immunologen en reumatologen. Deze hebben aangegeven dat het overgrote deel van de patiënten namelijk uitkomt met de reeds nu beschikbare geneesmiddelen. Gezien de formulering van de nieuwe indicatie van bosentan ('aanhoudende ulcera'), is het de bedoeling bosentan in te zetten bij patiënten die met de gebruikelijke therapie (o.a. dihydropyridine calciumantagonisten) niet uitkomen. In deze kostenconsequentieraming wordt de raming van de fabrikant overgenomen.

#### *Kosten en duur van gebruik*

Behandeling met bosentan wordt gestart met een dosis van 62,5 mg tweemaal daags gedurende vier weken. Na vier weken wordt de dosis verhoogd tot 125 mg tweemaal daags. De ervaring in gecontroleerde klinische studies bij deze indicatie is beperkt tot zes maanden. De fabrikant gaat in zijn kostenraming uit van een geheel jaar behandelen. Bij navraag heeft de fabrikant deze raming iets genuanceerd. Uitgaande van 50% chronische behandeling, 40% zes-maandse behandeling en 10% 2-3 maanden behandeling komt de gemiddelde behandelduur op negen maanden. Deze gemiddelde behandelduur is meer waarschijnlijk dan een gemiddelde behandelduur van 12 maanden en zal in deze kostenconsequentieraming worden gehanteerd.

Eén complete vier-wekelijkse start-kuur met in totaal 56 tabletten van 62,5 mg kost € 1.957,- per patiënt (inclusief receptregelvergoeding, clawback en BTW). De onderhoudsdosering kost € 2.950,- per maand (op basis van één voorschrift per drie maanden, inclusief receptregelvergoeding,

clawback en btw). Een behandeling van zes maanden kost in totaal € 16.707,- per patiënt. Een geheel jaar behandelen kost € 34.411,- per patiënt. Bij een gemiddelde behandelduur van 9 maanden bedragen de gemiddelde behandelkosten € 26.550,-.

### 3. Kostenconsequentieraming

Naar schatting komen er 65 patiënten met aanhoudende digitale ulcera voor behandeling met bosentan in aanmerking. Wanneer deze patiënten gemiddeld gedurende negen maanden behandeld worden bedragen de totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget 1,7 miljoen euro. Het is mogelijk dat in de praktijk bosentan ook ingezet wordt bij digitale ulcera bij patiënten zonder systemische sclerose aangezien digitale ulcera ook voorkomen bij systemische lupus erythematoses, vasculitis, het syndroom van Buerger en andere auto-immuunziekten. Dit 'off-label' gebruik kan tot extra meerkosten leiden.

### 4. Referenties

1. Assessment report Bosentan(Tracleer®). EMEA. London, 2007
2. Maricq HR et. a.. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. Arthritis Rheum 1989; 32: 998-1006.
3. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 751-764.
4. Englert H et.al. P. Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-88. Aust N Z J Med 1999; 29: 42-50
5. Silman AJ;. Scleroderma - demographics and survival. J Rheumatol 1997; 48 (Suppl): 58-61