

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

Uw brief van  
15 januari 2008

Uw kenmerk  
----

Datum  
3 maart 2008

Ons kenmerk  
PAK/28017438

Behandeld door  
drs. F.W. de Groot

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 72

Onderwerp  
CFH-rapport 08/08: iloprost (Ventavis®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 5 november 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over iloprost (Ventavis®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/08 dat als bijlage is toegevoegd.

Iloprost per inhalatie (Ventavis®) is een weesgeneesmiddel dat is bestemd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse III om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren. Iloprost is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Vanwege het gunstiger bijwerkingenprofiel van verneveld iloprost in vergelijking tot de andere prostacyclineanaloga heeft verneveld iloprost een therapeutische meerwaarde. Dat is uitsluitend het geval bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie NYHA klasse III die niet uitkomen met orale therapie en waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of niet mogelijk is vanwege bijwerkingen.

De opname van de iloprost in het geneesmiddelenvergoedingssysteem resulteert in beperkte meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De fabrikant is vrijgesteld van het indienen van een farmaco-economisch dossier.

Concluderend adviseren wij u om iloprost op te nemen op bijlage 1B van het GVS aangezien er sprake is van een weesgeneesmiddel met een therapeutische meerwaarde.

Het CVZ houdt zich momenteel bezig met een beoordeling van de integrale farmacotherapie van pulmonale arteriële hypertensie. Daarbij gaan wij met name in op de verschillende combinaties van geneesmiddelen die toepasbaar zijn bij de behandeling van deze aandoening. Na afronding van deze beoordeling zullen wij zonedig kunnen adviseren over de formulering van de nadere voorwaarden voor vergoeding van iloprost.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/08**

**iloprost (Ventavis®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 januari 2008

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27080464

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a. iloprost (Ventavis®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
	.
3	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
	.
4	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
	.
4	2.d.1. Kostenconsequentieraming
5	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
5	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 november 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Ventavis®
3. Kostenconsequentieraming Ventavis®

## 1. Inleiding

In de brief van 5 november 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Ventavis®.

## 2. Nieuwe toedieningsvorm

### 2.a. iloprost (Ventavis®)

#### *Samenstelling*

10 microg/ml; ampul 1 ml.

#### *Geregistreerde indicatie*

Behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie, geclassificeerd als WHO functionele klasse III, om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant vraagt vergoeding aan voor patiënten met pulmonale hypertensie NYHA klasse III en IV. Omdat iloprost per inhalatie wordt toegediend kan het niet worden aangemerkt als onderling vervangbaar met de reeds beschikbare middelen. Verzocht wordt om verneveld iloprost op bijlage 1B te plaatsen.

#### *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.

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn in Nederland specifieke geneesmiddelen beschikbaar, namelijk twee endotheline-1-receptorantagonisten (oraal bosentan en sitaxentan), een fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmer (oraal sildenafil) en twee prostacyclineanalogen (parenteraal epoprostenol en parenteraal treprostinil). Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is bijgevoegd.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Iloprost per inhalatie is geregistreerd voor de behandeling van primaire pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse III. Ook bosentan, sildenafil als sitaxentan zijn geregistreerd voor pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III. Bij deze middelen is werkzaamheid aangetoond bij primaire pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten. Bosentan is daarnaast onlangs geregistreerd voor pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan congenitale systemische-naar-

pulmonale shunts en Eisenmenger fysiologie. Treprostinil is geregistreerd voor de behandeling van primaire pulmonale arteriële hypertensie bij matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse III). 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-IV. Iloprost, bosentan en sildenafil zijn erkend als weesgeneesmiddel.

*Conclusie:* verneveld iloprost heeft een gelijksoortig indicatiegebied als bosentan, sildenafil, sitaxentan, epoprostenol en treprostinil.

***Gelijke toedieningsweg***

Iloprost wordt per inhalatie toegediend, bosentan, sitaxentan en sildenafil oraal, epoprostenol en treprostinil parenteraal. Bij de toedieningswegen wordt een onderscheid gemaakt in toediening door middel van injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd, toediening niet door middel van een injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd, toediening door middel van injectie waarbij lokaal het gewenste effect wordt beoogd en toediening niet door middel van een injectie waarbij lokaal het gewenste effect wordt beoogd.

*Conclusie:* de toedieningsweg is verschillend.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Er is geen verschil in leeftijdscategorie waarbij iloprost, sildenafil, sitaxentan, bosentan, treprostinil en epoprostenol kunnen worden toegepast. De middelen zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen.

*Conclusie:* alle geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op een vergelijking aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Hieronder staan de belangrijkste bevindingen weergegeven, voor de uitgebreide beoordeling wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van iloprost. Er zijn geen goed opgezette direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen iloprost en de andere middelen die kunnen worden toegepast bij primaire pulmonale hypertensie. Bijwerkingen met verneveld iloprost zijn meestal licht van aard en voorbijgaand. Vooral ook door de afwezigheid van de frequent optredende lokale reacties met treprostinil en de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van epoprostenol samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van iloprost gunstiger te zijn dan dat van de andere prostacyclineanaloga. Op basis van indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat er een klinisch relevant verschil is in bijwerkingenprofiel en dus in eigenschappen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Iloprost is niet onderling vervangbaar met sildenafil, sitaxentan, bosentan, treprostinil of epoprostenol.

#### *2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Iloprost 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.b.**

#### *2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

Verneveld iloprost is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat verneveld iloprost bij deze kleine groep patiënten een klinisch relevante respons laat zien. Vergelijking met de andere middelen die worden toegepast bij pulmonale arteriële hypertensie klasse III is niet goed mogelijk; op basis van indirecte vergelijking lijkt de respons in dezelfde range te vallen als de prostacyclineanaloga epoprostenol en treprostinil. Er kan nog geen uitspraak gedaan worden over verneveld iloprost als combinatietherapie. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde bij primaire pulmonale hypertensie klasse IV zijn de gegevens te beperkt; bovendien valt deze patiëntengroep buiten de geregistreerde indicatie.

Bijwerkingen met verneveld iloprost zijn meestal licht van aard en voorbijgaand. Vooral ook door de afwezigheid van de frequent optredende lokale reacties met treprostinil en de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van epoprostenol samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van iloprost gunstiger te zijn dan die van de andere prostacyclineanaloga. De toepasbaarheid van iloprost komt in grote lijnen overeen met treprostinil en waarschijnlijk ook met epoprostenol, hoewel hierbij minder contra-indicaties zijn beschreven. De ervaring met iloprost als vernevelvloeiend middel is beperkt en is vergelijkbaar met treprostinil.

#### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Verneveld iloprost is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. In eerste instantie komt behandeling met een oraal middel zoals bosentan, sildenafil of sitaxentan in aanmerking. Vanwege het gunstiger bijwerkingenprofiel van verneveld iloprost in vergelijking tot de andere prostacyclineanaloga heeft verneveld iloprost een

therapeutische meerwaarde uitsluitend bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie NYHA klasse III die niet uitkomen met orale therapie en waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of indien parenterale toediening niet mogelijk is vanwege bijwerkingen.

## **2.c.**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

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

## **2.d.**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

De opname van iloprost voor verneveling in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Gezien de beperkte plaats die het middel heeft bij de behandeling van pulmonale hypertensie is het aantal potentiële patiënten beperkt. Naar verwachting zullen maximaal 25 patiënten met iloprost voor verneveling behandeld worden. Dit aantal betreft zeer waarschijnlijk een overschatting van het aantal patiënten aangezien de CFH alleen een therapeutische meerwaarde ziet voor een deel van patiënten met de indicatie waarvoor het middel is geregistreerd, namelijk voor patiënten die niet uitkomen met orale therapie met bosentan, sildenafil of sitaxentan in die gevallen waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of waarbij parenterale toediening van eprostenol of treprostinil niet mogelijk is vanwege bijwerkingen. Een behandeling van één jaar kost € 52.025,- per patiënt. De totale kosten bedragen hiermee € 1.300.000,- op jaarbasis, drie jaar na eventuele opname in het GVS. Naar verwachting komt hier nog circa gemiddeld € 33.000,- aan kosten voor de vernevelaar bij.

Deze kosten zijn meerkosten indien iloprost wordt gebruikt bij patiënten die niet met orale middelen uitkomen en waarbij parenterale middelen niet kunnen worden toegepast vanwege bijwerkingen. Voor deze groep patiënten is momenteel immers geen alternatieve behandeling beschikbaar. Voor patiënten waarbij parenterale toediening niet als noodzakelijk wordt beschouwd kunnen de kosten niet als meerkosten worden beschouwd aangezien iloprost dan als alternatief wordt ingezet. Aangezien parenteraal toegediende geneesmiddelen voor pulmonale hypertensie nog circa € 20.000,- tot € 30.000,- duurder zijn dan iloprost leidt het gebruik van iloprost in deze situatie tot besparingen. Hoeveel van de patiënten iloprost gaan gebruiken vanwege bijwerkingen op parenteraal toegediende middelen of vanwege het niet



noodzakelijk zijn is niet bekend.

#### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Er kan echter geconcludeerd worden dat opname van iloprost voor verneveling in het GVS tot slechts beperkte meerkosten ten laste van het farmaciebudget zal leiden.

### **3. Conclusie**

Uitsluitend bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie NYHA klasse III heeft verneveld iloprost een therapeutische meerwaarde bij die patiënten die niet uitkomen met orale therapie met bosentan, sildenafil of sitaxentan in die gevallen waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of waarbij parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil niet mogelijk is vanwege bijwerkingen. Voor deze indicatie kan iloprost vernevelvloeistof (Ventavis®) op bijlage 1B worden geplaatst. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde bij primaire pulmonale hypertensie klasse IV zijn de gegevens te beperkt; bovendien valt deze patiëntengroep buiten de geregistreerde indicatie.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmacotherapeutisch rapport iloprost (Ventavis®) bij pulmonale hypertensie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel iloprost (Ventavis®) per inhalatie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere middelen die bij pulmonale hypertensie NYHA klasse III worden toegepast zoals de oraal toegediende middelen bosentan, sildenafil, sitaxentan en de parenteraal toegediende middelen epoprostenol en treprostinil. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Verneveld iloprost is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat verneveld iloprost bij deze kleine groep patiënten een klinisch relevante respons laat zien. Vergelijking met de andere middelen die worden toegepast bij pulmonale arteriële hypertensie klasse III is niet goed mogelijk; op basis van indirecte vergelijking lijkt de respons in dezelfde range te vallen als de prostacyclineanaloga epoprostenol en treprostinil. Er kan nog geen uitspraak gedaan worden over verneveld iloprost als combinatietherapie.

De bijwerkingen met verneveld iloprost zijn meestal licht en voorbijgaand. Vooral ook door de afwezigheid van de frequent optredende lokale reacties met treprostinil en de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van epoprostenol samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van iloprost gunstiger te zijn dan die van de andere prostacyclineanaloga. De toepasbaarheid van iloprost komt in grote lijnen overeen met die van treprostinil en waarschijnlijk ook van epoprostenol, hoewel hierbij minder contra-indicaties zijn beschreven. De ervaring met iloprost als vernevelvloeistof is beperkt en is vergelijkbaar met treprostinil.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Uitsluitend bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie NYHA klasse III heeft verneveld iloprost een therapeutische meerwaarde bij die patiënten die niet uitkomen met orale therapie met bosentan, sildenafil of sitaxentan in die gevallen waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of waarbij parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil niet mogelijk is vanwege bijwerkingen.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	iloprost (als trometamol)
<b>Samenstelling</b>	10 microg/ml; ampul 1 ml.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Primaire pulmonale hypertensie (NYHA klasse III) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren
<b>Dosering</b>	2.5-5 µg 6-9 x per dag; bij leverfunctiestoornis aanvankelijk 2.5 µg per keer met een doseringsinterval van ten minste 3 uur (max. 6x per dag), daarna zo nodig geleidelijk doseringsinterval verkorten en dosering verhogen. Bij verneveling wordt gebruik gemaakt van draagbaar vernevelsysteem, de I-Neb. Per verneveling wordt één 1 ml ampul vernevelvloeistof gebruikt.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Prostacycline-analoog. De remming van de trombocytenuitstrooming berust op verhoging van cyclisch adenosinemonofosfaat in de trombocyt door activatie van adenylaatcyclase. Prostacyclines zijn krachtige endogene vaatverwijders met een trombocytenuitstroomremmende, antiproliferatieve en cytoprotectieve werking; welke van deze

	effecten bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie belangrijk is, is onbekend. Een belangrijk onderdeel is het remodeleren van het pulmonale vaatbed, gepaard gaand met afname van schade aan endotheelcellen en van verhoogde stollingsneiging.
<b>Bijzonderheden</b>	in december 2000 aangewezen als weesgeneesmiddel.  Iloprost als i.v. infusie is geregistreerd voor de behandeling van gevorderd trombangiitis obliterans (ziekte van Buerger) met ernstige ischemie in de extremiteit wanneer revascularisatie niet is geïndiceerd en voor de behandeling van ernstige chronische ischemie in de extremiteiten (PAOD stadium III en IV volgens Fontaine) wanneer reconstructieve vaatchirurgie of percutane transluminale angioplastiek niet meer mogelijk is.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Chronische pulmonale hypertensie gaat gepaard met structurele en functionele veranderingen in endotheelcellen, gladde spiercellen en fibroblasten van pulmonale vaten (vasculaire remodelering) en de rechterventrikel van het hart. Proliferatie van spiercellen en fibroblasten geven aanleiding tot een gewijzigde vaattonus (veelal vasoconstrictie) en een afwijkende respons van de weefsels op vasoactieve stoffen. Er worden wisselende locaties gevonden van de structurele en functionele veranderingen in het longweefsel. Tijdens latere fasen van het remodeleringsproces kunnen andere histopathologische tekenen ontstaan zoals vaatontstekingen, trombusvorming en fibrose van de intima. De ontwikkeling van rechtszijdig hartfalen wordt gestimuleerd door een chronisch verhoogde druk in de longarteriën.

De World Health Organization (WHO) heeft een indeling van pulmonale hypertensie naar oorzaken geïntroduceerd. Hierin worden onderscheiden pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale veneuze hypertensie, pulmonale hypertensie geassocieerd met longziekten en/of hypoxie, pulmonale hypertensie door chronische trombotische of embolische ziekten, en pulmonale hypertensie door ziekten die primair aangrijpen op de longvaten.<sup>1,2</sup> *Pulmonale arteriële hypertensie* wordt verder onderscheiden in de zeldzaam voorkomende primaire vorm (PPH), waarbij de oorzaak onbekend is, en een secundaire vorm, gerelateerd aan bijvoorbeeld portale hypertensie, Hiv-infectie, systemische bindweefselaandoeningen en geneesmiddelen/toxinen. Er wordt van pulmonale arteriële hypertensie gesproken indien de gemiddelde druk in de longslagaders > 25 mm Hg in rust is of > 30 mm Hg tijdens inspanning.

Bij pulmonale hypertensie is het evenwicht tussen de verschillende endogene vasoactieve stoffen verstoord. Tromboxaan A<sub>2</sub>, endotheline-1, angiotensine II en 5-hydroxytryptamine bevorderen vasoconstrictie en prostacycline (PGI<sub>2</sub>), stikstofmonoxide (NO), atrium natriuretisch peptide (ANP) en adrenomedulline vasodilatatie. Deze vasoactieve stoffen worden in het algemeen lokaal geproduceerd en worden gekenmerkt door een korte halfwaardetijd (enkele minuten).

De symptomen van *pulmonale arteriële hypertensie* (PAH) komen voornamelijk voort uit hartfalen en zijn dyspneu en/of vermoeidheid, pijn op de borst en bijna flauwvallen; afhankelijk van de ernst kunnen deze symptomen optreden bij normale lichamelijke inspanning (NYHA of WHO klasse II), bij minimale lichamelijke inspanning (NYHA- of WHO-klasse III) of in rust (NYHA- of WHO-klasse IV). Bij de zeer ernstig zieke patiënten (NYHA- of WHO-klasse IV) is duidelijk sprake van rechtszijdig hartfalen. Verder kunnen trombo-embolische processen voorkomen. Primaire pulmonale arteriële hypertensie is lastig vast te stellen en de ziekte wordt vaak pas ontdekt wanneer sprake is van een NYHA- of WHO-klasse III pulmonale hypertensie. Bij primaire pulmonale arteriële hypertensie betreft het vaak relatief jonge patiënten (35-45 jaar). De prognose van deze patiënten is (onbehandeld) slecht met als doodsoorzaak doorgaans rechtszijdig hartfalen: de mediane overlevingsduur is drie tot vier jaar. Bij kinderen is de mediane overlevingsduur slechts minder dan één jaar.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

De behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is symptomatisch, afhankelijk van de functionele klasse van de patiënt en gebaseerd op het gebruik van anticoagulantia en, indien sprake is van hartfalen, tevens met diuretica en digoxine. Ook zuurstoftoediening geeft symptoomverlichting. Calciumantagonisten kunnen bij een selectieve groep waardevol zijn, namelijk bij pulmonale arteriële hypertensie met bewezen vasoreactiviteit van het pulmonale vaatbed en waarbij geen aanwijzingen zijn voor ernstig rechter- of linkerventrikelfalen. Volgens de bestaande richtlijnen (ACCP guidelines,<sup>3,4</sup> Duitse richtlijnen<sup>5</sup>) worden bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met NYHA-klasse III/IV in combinatie met de gebruikelijke therapie ook specifiek voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie geregistreerde middelen gebruikt. In Nederland zijn 2 prostacyclineanaloga beschikbaar namelijk epoprostenol en treprostinil die beide parenteraal worden toegediend. Daarnaast zijn als orale toediening beschikbaar de endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan en de fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmer sildenafil. De keuze van een bepaald middel of combinatie van middelen hangt mede af van het type pulmonale arteriële hypertensie. De behandeling van pulmonale hypertensie is de laatste jaren sterk in beweging vanwege de komst van een aantal nieuwe geneesmiddelen op de markt. Daarom is niet duidelijk wat momenteel gezien wordt als de eerste keus of standaardtherapie. Ook over de combinatie van deze specifieke geneesmiddelen zijn nog te weinig onderzoeksgegevens gepubliceerd om goede aanbevelingen te kunnen doen.<sup>6 7 8</sup> De keuze voor de vergelijkende behandeling is gedaan mede op basis van het werkingsmechanisme en iloprost is daarom in eerste instantie vergeleken met de prostacyclineanaloga epoprostenol en treprostinil.

### **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 Medline, Embase en Cochrane op 13-11-2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: pulmonary hypertension AND iloprost.

Er zijn 2 dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoeken gepubliceerd, 1 van iloprost als monotherapie (AIR) en 1 als combinatietherapie met bosentan (STEP) en verder twee open onderzoeken naar de lange termijn effecten. Er is geen direct vergelijkend onderzoek met epoprostenol of treprostinil uitgevoerd. Er is geen apart onderzoek verricht naar de effecten op de kwaliteit van leven.

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid**

Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de werkzaamheid van een geneesmiddel beoordeeld aan de hand van verbeteringen in de cardiopulmonale hemodynamiek zoals gemiddelde druk in het rechteratrium, gemiddelde druk in de arteria pulmonalis, pulmonale vaatweerstand, gemiddelde pulmonale-capillaire wiggendruk, cardiale index, en de veneuze zuurstofsaturatie.

Omdat van iloprost gegevens beschikbaar zijn over verbeteringen in klinische parameters, wordt in dit rapport niet verder ingegaan op de invloed van iloprost op de cardiopulmonale hemodynamiek.

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

#### **Criteria**

Bij pulmonale arteriële hypertensie wordt de effectiviteit van een geneesmiddel vooral weergegeven als de vermindering van de morbiditeit. Doorgaans wordt de verbetering uitgedrukt door het resultaat van inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand) of het bereiken van een lagere WHO/NYHA-klasse. Bij onderzoeken met ernstige zieke patiënten (met name WHO-klasse IV) is ook de afname van de mortaliteit een belangrijke maat. Voorwaarden voor het gebruik van deze

parameter (vooral 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.<sup>9, 10</sup> Soms worden ook gevalideerde scorelijsten gehanteerd die aangeven hoeveel last wordt ondervonden van dyspneu ('Dyspnea Fatigue Rating', 'Borg Dyspnea Scale') en hoe het gesteld is met de globale, fysieke en emotionele kwaliteit van leven ('Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire').<sup>11, 12, 13</sup> Daarnaast kan het aantal longtransplantaties of uitval uit het onderzoek door verslechtering van het klinische beeld ook een (aanvullende) maat zijn voor de effectiviteit. In de beoordeling is uitgegaan van de primaire eindparameter(s). Bij de studies met iloprost (als monotherapie) is gebruik gemaakt van een gecombineerde en daardoor meer robuuste uitkomstmaat.

**Tabel 1 Klinische studies effectiviteit**

Studie, follow-up	studieopzet	Geneesmiddel	N	patiëntinclusie	primaire uitkomstmaat
<b>Olschewski,<sup>14</sup> 12 weken AIR</b>	gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind	iloprost 2.5 -5 microg placebo	101 102	primaire en secundaire pulmonale hypertensie	gecombineerd eindpunt: ≥ 10% verbetering loopafstand 6 min test + verbetering in ten minste 1 NYHA klasse + geen verslechtering of overlijden
<b>A02237<sup>21</sup> AIR2</b>	gerandomiseerd, multicenter, open-label	conventionele behandeling + iloprost conventionele behandeling	30 36	primaire en secundaire pulmonale hypertensie	gecombineerd eindpunt: responder= niet dood + ≥ 10% verbetering loopafstand 6 min test + verbetering in ten minste 1 NYHA klasse
<b>McLaughlin,<sup>15</sup> 12 weken</b>	gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind	bosentan + placebo bosentan + iloprost	33 32	primaire (55%) en secundaire (45%) pulmonale hypertensie	-verbetering loopafstand 6 min test - verbetering in NYHA klasse
<b>Hoepel,<sup>17</sup> 12 weken stopgezet</b>	gerandomiseerd, multicenter, open	bosentan + placebo bosentan + iloprost	21 19	primaire pulmonale hypertensie	verbetering loopafstand 6 min test

Inclusiecriteria bij de AIR en AIR2 studies waren: gemiddelde pulmonale arteriële bloeddruk > 30 mmHg bij inspanning, > 25 mmHg in rust, 50-500 meter kunnen lopen bij 6-min inspanningstest, pulmonale hypertensie NYHA klasse III-IV ondanks gebruik van standaard conventionele behandeling (anticoagulantia, diuretica, hartglycosiden, Ca- antagonisten en zuurstofsuppletie). Er is gerandomiseerd voor type pulmonale hypertensie (primair, niet-primair). Inclusiecriteria bij studie van Mc Laughlin waren: gemiddelde pulmonale arteriële bloeddruk > 25 mmHg, 100-425 meter kunnen lopen bij 6-min inspanningstest, symptomatische pulmonale hypertensie bij gebruik van bosentan 4 mg of meer. Patiënten hadden hoofdzakelijk pulmonale hypertensie NYHA klasse III (91-97% van de patiënten).

In de AIR studie had 60% van de patiënten pulmonale hypertensie NYHA klasse III en 40% klasse IV; in de AIR2 studie was de verdeling 33% klasse II, 48% klasse III en 19% klasse IV.

**Tabel 2. Uitkomsten klinische studies**

Studie	Geneesmiddel	Gecombineerd eindpunt → responders (% patiënten)	≥ 10% toename 6-min loopafstand (% patiënten)	functionele verbetering 1-2 NYHA klassen (% patiënten)
<b>Olschewski<sup>14</sup> (AIR)</b>	iloprost 2.5-5 microg	16.8#	37.6	24.8*
	alle patiënten	20.8	49.1	24.5
	primaire PAH	12.5	25.0	25.0
	niet primaire PAH			
	placebo			
	alle patiënten	4.9	25.5	12.7
	primaire PAH	5.5	30.9	7.3
	niet primaire PAH	4.3	19.1	19.1
		<b>responder na 12 weken</b>		
<b>A02237 AIR2<sup>18</sup></b>	conventionele behandeling + iloprost	4 (13.3%)*		
	conventionele behandeling	0		
			<b>toename 6-min loop- afstand (in meters)</b>	<b>functionele verbetering 1 NYHA klasse (% patiënten)</b>
<b>McLaughlin<sup>15</sup> (STEP)</b>	bosentan + placebo		4	6
	bosentan + iloprost		30**	34.4***

\* p=0.03 ; # p=0.007 ; & p=0.046; \*\*p= 0.001; \*\*\*p= 0,002

De absolute verandering in 6 minuten loopafstand in de AIR studie van Olschewski was significant groter dan bij placebo (met 36.4 m,  $p=0.004$ ), bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie 58.8 m en met niet primaire pulmonale hypertensie 12 m. 4% van de patiënten met iloprost tegen 13.7% met placebo maakten de studie niet af, waarbij respectievelijk 1 en 3.9% door overlijden. 4.9% verslechterde in de iloprostgroep tegen 8.8% met placebo, onafhankelijk van het type pulmonale hypertensie.<sup>14</sup>

Door Opitz is voortgezette behandeling bij 76 patiënten bestudeerd gedurende gemiddeld 383 dagen (133-733). Na 3 maanden waren er nog 54 patiënten die verneveld iloprost als monotherapie gebruikten; van deze patiënten bereikten 9 een klinische eindparameter. Na 1 jaar waren er nog 35 patiënten, na 2 jaar 14, na 3 jaar 8, na 4 jaar 6 en na 5 jaar 5 patiënten die de behandeling met verneveld iloprost continueerden.<sup>16</sup>

De cumulatieve overleving is na 1 jaar 79% [69-88], na 2 jaar 70% [60-81], na 3 jaar 59% [48-71], na 4 jaar 59% [48-71] en na 5 jaar 49% [33-65]. Ter vergelijking de overlevingspercentages volgens de NIH formule: na 1 jaar 68% [58-79], na 2 jaar 55% [44-66], na 3 jaar 46% [35-57], na 4 jaar 38% [27-49] en na 5 jaar 32% [22-43].

Verder zijn er nog vervolgstudies door de fabrikant gedaan; deze zijn niet gepubliceerd of alleen als poster beschikbaar en daarom niet meegenomen bij de beoordeling.

Het combineren van verneveld iloprost met bosentan is door McLaughlin en Hoeper<sup>17</sup> onderzocht (zie bovenstaande tabellen). De studie van Hoeper is stopgezet vanwege het ontbreken van een resultaat van het toevoegen van verneveld iloprost. In de studie van McLaughlin was daarentegen een statistisch significante verbetering in functionele klasse te zien bij 34% van de patiënten. Door de onderzoekers wordt aangegeven dat het exacte werkingsmechanisme van het geziene voordeel nog onduidelijk is. Beperkingen van deze studie zijn de beperkte behandelduur, het onblinderende effect van bijwerkingen (hoesten) met iloprost en het kleine aantal patiënten.

#### Indirecte vergelijking:

Vergelijking van de verschillende middelen bij pulmonale hypertensie is niet goed mogelijk. Zo zijn de onderzochte patiënten niet vergelijkbaar door de verschillen in functionele klasse (klinische studies zijn uitgevoerd met patiënten uit functionele klassen II-IV, terwijl van die middelen alleen epoprostenol is geregistreerd voor klasse IV en geen van de middelen voor klasse II) en in etiologie. Het is bekend dat bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie het effect van de behandeling groter is bij ernstiger zieke patiënten. Verder zijn de onderzoeken niet uniform in opzet en is er overwegend sprake van kleine aantallen patiënten (waardoor geen subgroepanalyse mogelijk is).

Bij beoordeling van deze studies moet rekening gehouden worden met een verschil in ernst van de ziekte (Simonneau: NYHA klasse II 11-12 %, III 81-82% en IV 7-8%; bij Barst: NYHA klasse III 76% en klasse IV 24%). Omdat Barst ook niet duidelijk de etiologie vermeldt, is vergelijking van de verschillende groepen geïnccludeerde patiënten niet mogelijk.

*Epoprostenol* (als continu intraveneus infuus aanvullend op conventionele therapie gedurende 12 weken) gaf in een open gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten (N=81) met klasse-III/IV idiopathische pulmonale hypertensie een significante verlenging van de 6-minuten loopafstand (+ 34 m, tegen -15 m voor placebo [ $P<0,003$ ]) en verlaging van de mortaliteit (geen vs 8 sterfgevallen [ $P=0,006$ ]).<sup>18</sup> 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 vermindert.<sup>19</sup>

Continue subcutane infusie met *treprostinil* bij pulmonale arteriële hypertensie patiënten NYHA klasse II-IV gaf in een kortdurend (12 weken), dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek eveneens een significante verlenging van de 6-minuten loopafstand (+10 m, tegen 0 m voor placebo [ $P<0,002$ ])<sup>20</sup>

Lange termijn effecten van van deze middelen zijn alleen onderzocht van treprostinil in open onderzoeken (Lang et al, Barst et al.) en van epoprostenol in een cohortonderzoek (McLaughlin et al.). Overlevingspercentages na 4 jaar waren 66% en 68% met treprostinil en 56% met epoprostenol.

Bij indirecte vergelijking lijken de overlevingspercentages met iloprost in dezelfde range te vallen. Probleem hierbij zijn de verschillen in de definitie van overleving. Lang hanteert de 'event free' survival terwijl anderen alleen overlijden meenemen.

Alleen Lang en McLaughlin melden de invloed van respectievelijk treprostinil en epoprostenol op de functionele klasse NYHA. Beide onderzoekers zien een statistisch significante verbetering in functionele klasse: gemiddeld respectievelijk van 3.20 naar 2.50 en van 3.50 naar 2.50, waarbij moet worden opgemerkt dat de uitkomst van de therapie vooral afhangt van de baseline waarden van de NYHA klasse en de bereikte loopafstand in 6-minuten. Gewezen wordt op verschillen in onderzoeksopzet; door Lang en Barst zijn voornamelijk patiënten met NYHA klasse III (resp. 66% en 76%) geïncludeerd en door McLaughlin meer relatief veel zieke patiënten 46% NYHA klasse III en 56% NYHA klasse IV. Omdat patiënten met NYHA klasse IV in het algemeen een slechtere prognose hebben kan dit van invloed zijn op de overlevingsuitkomsten.

#### *Discussie:*

In de AIR studie was het aantal responders op het gecombineerde eindpunt met iloprost bij de geregistreerde indicatie beperkt (15%) en vooral te danken aan een verbetering van de functionele klasse. Hierbij moet worden aangetekend dat het toekennen van de functionele klasse als een vorm van bias van de onderzoekers wordt beschouwd. Volgens het EPAR hadden de meeste patiënten die als NYHA klasse IV waren aangemerkt minder beperkingen dan patiënten in andere studies of in de praktijk.<sup>21</sup> Vergelijking met de andere middelen die worden toegepast bij pulmonale arteriële hypertensie klasse III is niet goed mogelijk; op basis van indirecte vergelijking lijkt de respons in dezelfde range te vallen als de prostacyclineanaloga epoprostenol en treprostinil.

In het EPAR wordt geconcludeerd dat verneveld iloprost alleen bij een vooraf gespecificeerde subgroep met primaire pulmonale arteriële hypertensie een klinisch relevant verschil in inspanningsvermogen met de 6-min. looptest laat zien. Voor de secundaire pulmonale arteriële hypertensie zijn de resultaten niet klinisch relevant. In het EPAR wordt opgemerkt dat volgens 'externe data' verneveld iloprost faalde in het verbeteren van de functionele status van ernstig zieke patiënten terwijl deze met intraveneus prostacycline wel verbeterden. Daarom is de geregistreerde indicatie beperkt tot uitsluitend patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie. In de recente revisie van de ACCP richtlijnen is de effectiviteit van verneveld iloprost aangegeven als evidence A, zowel bij primaire pulmonale arteriële hypertensie als bij secundaire pulmonale arteriële hypertensie. Dit in tegenstelling tot de EPAR waarin de bewijsvoering voor secundaire pulmonale arteriële hypertensie als onvoldoende werd beschouwd om in de indicatie op te nemen.

Over het combineren van iloprost met andere middelen specifiek voor pulmonale hypertensie zijn de uitkomsten verdeeld. Toegevoegd aan bosentan gaf verneveld iloprost in 1 studie bij 34% van de patiënten een verbetering van de functionele klasse; een andere studie is daarentegen stopgezet vanwege gebrek aan effect. Gegevens over gebruik gedurende 1 jaar laten zien dat er een statistisch significant effect op de 6 min loopafstand is; gegevens over functionele verbetering van NYHA klasse ontbreken hierbij. Van een kleine studiepopulatie zijn er gegevens over de overleving.

#### *Conclusie:*

Verneveld iloprost is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat verneveld iloprost bij deze kleine groep patiënten een klinisch relevante respons laat zien. Vergelijking met de andere middelen die worden toegepast bij pulmonale arteriële hypertensie klasse III is niet goed mogelijk. Er kan nog geen uitspraak gedaan worden over verneveld iloprost als combinatietherapie.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Met verneveld iloprost zijn zeer vaak (>10%) vasodilatatie, hypotensie, perifeer oedeem, hoesten gemeld en vaak (1-10%) hoofdpijn, syncope, aan hypotensie gerelateerde duizeligheid, kaakpijn, trismus. Deze bijwerkingen zijn meestal licht en voorbijgaand van aard. Syncope heeft niet geleid tot klinische verslechtering en treedt op > 2-9 uur na de laatste inhalatie.

De subcutane toediening van *treprostinil* geeft zeer vaak aanleiding tot lokale reacties zoals pijn, bloeditstoringen en erytheem. In de klinische onderzoeken kwamen lokale pijn en lokale reacties zoals erytheem > 80% voor; de pijn ontstaat enkele dagen na aanvang van het infuus en verdwijnt bij de meeste patiënten na enkele dagen. Bij iedere wisseling van infuusplek komt dit dus voor. De

pijn is onafhankelijk van de toegediende dosis. Staken door lokale pijn gebeurde bij 5-8% van de patiënten. Verder komen lokale bloedingen/bloeduitstortingen (ca. 20-35%) en lokale infecties (ca. 4%) voor.

Bij het gebruik van *epoprostenol* treden vooral blozen, hypotensie, tachycardie of bradycardie, hoofdpijn en duizeligheid regelmatig op. Verder komen maagdarmsstoornissen, kaakpijn, droge mond, moeheid, roodheid op de plaats van infusie, transpireren, pijn op de borst, bekleemd gevoel, een verlaagd aantal bloedplaatjes, angst, nervositeit, opwinding, dyspnoe, abdominale pijn, spierpijn en hyperglykemie voor. Bij ernstige angina pectoris kan *epoprostenol* ischemie induceren. Bij patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie kan pulmonaal oedeem ontstaan. Bij extravasatie kan weefselbeschadiging optreden.

Conclusie: Bijwerkingen met verneveld iloprost zijn meestal licht van aard en voorbijgaand. Vooral ook door de afwezigheid van de frequent optredende lokale reacties met treprostinil en de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van *epoprostenol* samenhangen, lijkt het bijwerkingenprofiel van iloprost gunstiger te zijn dan dat van de andere prostacyclineanaloga.

#### **4.d. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen specifieke onderzoeken gedaan naar de kwaliteit van leven. In de studie van Olschewski was de kwaliteit van leven een secundaire eindparameter. De gemiddelde EuroQol visual analogue score verbeterde significant (van  $46,9 \pm 15,9$  naar  $52,8 \pm 19,1$ ) in de iloprost groep, terwijl die in de placebogroep nagenoeg onveranderd bleef ( $48,6 \pm 16,9$  naar  $47,4 \pm 21,1$ ;  $p = 0,026$ ). De EuroQol health-state score verbeterde in de iloprost groep van  $0,49 \pm 0,28$  naar  $0,58 \pm 0,27$  en was onveranderd in de placebogroep ( $0,56 \pm 0,29$  naar  $0,56 \pm 0,31$ ;  $p = 0,11$ ).

#### **4.e. Ervaring**

Iloprost als vernevelvloeistof is in december 2003 voor het eerst op de markt gebracht en in Nederland op 31 augustus 2006 geregistreerd. De cumulatieve blootstelling tot 31 augustus 2007 wereldwijd wordt geschat op 8600 patiënten. In Nederland is de ervaring beperkt. Minder dan 15 patiënten ontvingen vernevelde iloprost waarbij in studieverband de vernevelvloeistof werd gebruikt en buiten studieverband de infusievloeistof. Met iloprost infusievloeistof is ruime ervaring (sinds 1990).

Met treprostinil zijn in klinische onderzoeken ca. 355 patiënten behandeld. In de Verenigde Staten is treprostinil in 2002 geregistreerd en worden nu 1100 patiënten behandeld. In de Verenigde Staten is treprostinil tevens geregistreerd voor NYHA klasse II en IV; wat de ervaring betreft bij primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III wordt door de fabrikant aangegeven dat nu 48% van de patiënten primaire pulmonale arteriële hypertensie heeft en 76% NYHA klasse III. In Europa worden op dit moment 280 patiënten behandeld.

*Epoprostenol* is in Nederland in 1999 en wereldwijd sinds 1982 geregistreerd. Met *epoprostenol* is voldoende ervaring opgedaan.

#### Conclusie:

De ervaring met iloprost als vernevelvloeistof is beperkt en is vergelijkbaar met treprostinil.

#### **4.f. Toepasbaarheid**

De toepasbaarheid kan worden beperkt door (absolute) contra-indicaties en/of een ongunstig interactieprofiel. Verder kan het van belang zijn of een geneesmiddel bij kinderen of ouderen toepasbaar is.

##### *Contra-indicaties*

De contra-indicaties in de 1B-tekst van *iloprost* komen in grote lijnen overeen met die van *treprostinil*: pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan veno-occlusieve ziekte, congestief hartfalen te wijten aan ernstige functiestoornis van de linker hartkamer, aangeboren of verworven hartklepdefecten met klinisch relevante hartfunctiestoornissen die niet zijn geassocieerd met pulmonale arteriële hypertensie, ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris, myocardinfarct gedurende de laatste zes maanden; hartdecompensatie indien niet onder strikte medische supervisie, ernstige aritmie, cerebrovasculaire accidenten (TIA, CVA) gedurende de laatste drie maanden, ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C), actieve gastro-intestinale ulcus, intracraniale bloeding, condities die gepaard gaan met bloedingen.



In de 1B-tekst van *epoprostenol* zijn de contra-indicaties minder uitgebreid omschreven; genoemd zijn hypotensie, congestief hartfalen te wijten aan ernstige functiestoornis van de linker hartkamer, angina pectoris in combinatie met terminale nierinsufficiëntie (dialyse) en pulmonaal oedeem tijdens titratie van *epoprostenol*. Een deel van de overige contra-indicaties van *treprostinil*, met name die op het cardiovasculaire vlak en ten aanzien van de bloedingsrisico's, gelden in bepaalde mate ook voor *epoprostenol* hetgeen tot uiting komt in de rubriek waarschuwingen/voorzorgen. Bij dergelijke ernstige ziekten is in het algemeen de grens tussen absolute en relatieve contra-indicaties minder streng.

#### *Interacties*

De werking van heparine en andere anticoagulantia kan door *iloprost* worden versterkt. Ook kan er een toegenomen bloedingsneiging zijn bij gelijktijdig gebruik van een trombocytenuitremmer en prostaglandinesynthetaseremmers. Comedicatie met diuretica, antihypertensiva en met andere vaatverwijders (waaronder NO-donoren) vergroot het risico van hypotensie. Dit interactieprofiel is niet anders dan van *treprostinil* en *epoprostenol*.

#### *Gebruik bij kinderen/ouderen*

In de 1B-teksten van zowel *treprostinil* als *epoprostenol* wordt aangegeven dat gegevens over het gebruik bij kinderen beperkt zijn. Het gebruik bij deze leeftijdsgroepen is niet gecontra-indiceerd. Ouderen (> 65 jaar) zijn veelal niet in de klinische studies geïnccludeerd. Het gebruik bij deze leeftijdsgroepen is echter niet gecontra-indiceerd.

#### Conclusie:

De toepasbaarheid van *iloprost* komt in grote lijnen overeen met *treprostinil* en waarschijnlijk ook met *epoprostenol*, hoewel hierbij minder contra-indicaties zijn beschreven.

### **4.g. Gebruiksgemak**

*Iloprost* wordt 6 tot 9 maal per dag toegediend per verneveling. De verneveling vindt overdag plaats; afhankelijk van het vernevelapparaat is de vernevelduur 6,5 tot 10 minuten.

Bosentan (tweemaal per dag), sildenafil (driemaal per dag) en sitaxentan (eenmaal per dag) worden oraal toegediend.

*Epoprostenol* en *treprostinil* worden parenteraal toegediend. Omdat het om een continu infuus gaat, is deze toedieningswijze belastend voor de patiënt. *Treprostinil* wordt via een subcutane katheter toegediend, *epoprostenol* via een centraal veneuze katheter. De subcutane toediening is bovendien gemakkelijker aan te brengen en brengt minder risico's met zich mee ten aanzien van (ernstige) infecties. Een probleem bij *epoprostenol* is dat de oplossing niet stabiel is, vlak voor gebruik op steriele wijze moet worden bereid en tijdens gebruik moet worden gekoeld. Deze procedure is bij toepassing van *treprostinil* niet nodig.

#### Conclusie:

Qua gebruiksgemak heeft orale toediening de voorkeur. Verneveling van *iloprost* is relatief minder belastend dan parenterale toediening (van *epoprostenol* en *treprostinil*). Een groot bezwaar is de toedieningsfrequentie van *iloprost*; het moet 6 tot 9 maal per dag worden verneveld.

## **5. Overige overwegingen**

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

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)/ampul	Dosering (DDD)	Kosten (€) per jaar
<i>Iloprost</i>	€ 17,93	150 microg	€ 49.083,00 (excl. btw), excl vernevelaar
<i>treprostinil</i>	€ 150,00	4,3 mg	€ 235.425,00
<i>epoprostenol</i>	€ 291,68	4,3 mg	€ 457.790,00

Voor verneveld *iloprost* is officieel een DDD van 150 microg vastgesteld

Van bosentan en *treprostinil* is eveneens een DDD vastgesteld en van sitaxentan is een voorlopige DDD (100 mg). Bij *epoprostenol* is uitgegaan van een schatting van de equipotente dosering.

### **5.b. Bijzonderheden**

Er zijn geen dosiseffectstudies uitgevoerd met iloprost. De gemiddelde dosering voor een klinisch effect was 30 microg/dag ( 6 inhalaties van 5 microg).

Door de EMEA is uitsluitend toepassing bij primaire pulmonale hypertensie NYHA klasse III toegestaan. De FDA en de Australische autoriteiten hebben een breder indicatiegebied toegelaten; FDA bij pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III-IV, Australische autoriteiten bij pulmonale arteriële hypertensie + chronisch trombo-embolische hypertensie NYHA klasse III-IV.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van iloprost**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

Verneveld iloprost neemt een zeer specifieke niche in bij de behandeling van primaire pulmonale hypertensie. Volgens de fabrikant komt verneveld iloprost in aanmerking bij patiënten met NYHA klasse III of IV, waarbij orale therapie heeft gefaald of niet verdragen wordt maar nog geen parenterale prostanoidinfusie nodig hebben. Als het grote voordeel wordt gezien het vertragen van de ziekteprogressie naar continue intraveneus gebruik, met het gebruiksgemak en met de inherente risico's die daarmee gepaard gaan. Vanwege de goede verdraagbaarheid en het eenvoudige gebruiksgemak kan voor sommige patiënten verneveld iloprost als alternatief dienen voor continue epoprostenol of subcutane treprostinil infusie.

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

Verneveld iloprost kan uitsluitend worden toegepast bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie NYHA klasse III. De meest waarschijnlijke toepassing is bij falen van orale therapie of indien deze vanwege bijwerkingen niet meer kan worden toegepast in die gevallen waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of waarbij parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil niet mogelijk is vanwege bijwerkingen.

## **7. CFH-advies**

### **7.a. CFH Advies**

Verneveld iloprost is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. Het kan worden toegepast bij falen van orale therapie of indien deze vanwege bijwerkingen niet meer kan worden toegepast in die gevallen waarbij parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil als niet noodzakelijk wordt beschouwd. De absolute winst wat betreft lopen is beperkt. Met verneveld iloprost zijn de bijwerkingen tot nu toe licht van aard gebleken in vergelijking met de andere prostacyclineanalooga, vooral ook door de afwezigheid van de frequent optredende lokale reacties met treprostinil en de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van epoprostenol samenhangen.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 januari 2008.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5/L/100 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## 8. Literatuur

---

- <sup>1</sup> Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:15-90S.
- <sup>2</sup> Boonstra A, et al. Diagnostiek en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. NVALT 2003 ([www.nvalt.nl/pub](http://www.nvalt.nl/pub)).
- <sup>3</sup> Galié N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
- <sup>4</sup> Badesh DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131: 1917-28.
- <sup>5</sup> Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, et al. Diagnostik und therapie der chronischen pulmonalen hypertonie (Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension). *Pneumologie* 2006; 60: 749-771.
- <sup>6</sup> Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
- <sup>7</sup> Hoepfer MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension. Current and future agents. *Drugs* 2005; 65: 1337-1354.
- <sup>8</sup> McLaughlin VV, Hoepfer MM. Pulmonary arterial hypertension. The race for the most effective treatment. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 1199-1201.
- <sup>9</sup> Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
- <sup>10</sup> Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of sixminute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
- <sup>11</sup> Feinstein AR, Fisher MB, Pigeon JG. Changes in dyspnea-fatigue rating as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 50-5.
- <sup>12</sup> Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise* 1982; 14: 377-81.
- <sup>13</sup> Rector RS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. *Heart failure* 1987; 1: 198-209.
- <sup>14</sup> Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
- <sup>15</sup> McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006a; 174: 1257-63.
- <sup>16</sup> Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-902.
- <sup>17</sup> Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691-4
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
- <sup>21</sup> Epar iloprost.

# Kostenconsequentieraming van opname van iloprost voor verneveling (Ventavis®) in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel.

## 1. Inleiding

Iloprost voor verneveling is geregistreerd voor primaire pulmonale hypertensie (NYHA klasse III) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren<sup>1</sup>. Voor deze indicatie zijn al verschillende middelen beschikbaar. De behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is symptomatisch, afhankelijk van de functionele klasse van de patiënt en gebaseerd op het gebruik van anticoagulantia en, indien sprake is van hartfalen, tevens met diuretica en digoxine. Ook zuurstoftoediening geeft symptoomverlichting. Calciumantagonisten kunnen bij een selectieve groep waardevol zijn, namelijk bij pulmonale arteriële hypertensie met bewezen vasoreactiviteit van het pulmonale vaatbed en waarbij geen aanwijzingen zijn voor ernstig rechter- of linkerventrikelfalen.

Volgens de bestaande richtlijnen (ACCP guidelines, Duitse richtlijnen) worden bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met NYHA-klasse III/IV in combinatie met de gebruikelijke therapie ook specifiek voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie geregistreerde middelen gebruikt. In Nederland zijn twee prostacyclineanaloga beschikbaar, namelijk epoprostenol en treprostinil die beide parenteraal worden toegediend. Daarnaast zijn als orale toediening beschikbaar de endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en sitaxentan en de fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmer sildenafil. De keuze van een bepaald middel of combinatie van middelen hangt mede af van het type pulmonale arteriële hypertensie. De behandeling van pulmonale hypertensie is de laatste jaren sterk in beweging vanwege de komst van een aantal nieuwe geneesmiddelen op de markt. Daarom is niet duidelijk wat momenteel gezien wordt als de eerste keus of standaardtherapie.<sup>2</sup>

## 2. Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Gezien de recente ontwikkelingen in de behandeling van pulmonale hypertensie is het moeilijk een schatting te maken van het toekomstige aantal patiënten dat met verneveld iloprost zal worden behandeld. Er wordt slechts voor een zeer kleine patiëntenpopulatie een therapeutische meerwaarde gezien. Het betreft patiënten die niet uitkomen met orale therapie met bosentan, sildenafil of sitaxentan in die gevallen waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of waarbij parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil niet mogelijk is vanwege bijwerkingen. In totaal zijn er circa 250 patiënten in Nederland met een vorm van pulmonale hypertensie<sup>3</sup>. Naar verwachting van een door de fabrikant geraadpleegde expert op het gebied van de behandeling van pulmonale hypertensie komen er circa 25 patiënten in aanmerking voor behandeling met verneveld iloprost. Hierbij wordt echter uitgegaan van een iets bredere patiëntenpopulatie dan waarvoor de CFH een therapeutische meerwaarde ziet. Een aantal van 25 patiënten kan dan ook worden beschouwd als een maximale raming.

### 2.2 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosering bedraagt 5,0 microg per inhalatiesessie. Deze dosis moet per inhalatiesessie, afhankelijk van de individuele behoefte en tolerantie, zes tot negen keer per dag worden toegediend.

Er zijn verschillende vernevelapparaten op de markt die kunnen worden gebruikt voor de toediening van iloprost, namelijk I-neb® en Prodose®. Op grond van een volgens de fabrikant groter gebruiksgemak (korter durende inhalatiecyclus en handzamer formaat) zal in de praktijk de voorkeur bestaan voor toepassing van de zuiniger in gebruik zijnde I-neb®. In deze vernevelaar kan per inhalatie worden volstaan met één ampul iloprost van 1 ml. Bij een gebruik van zes tot negen (gemiddeld 7,5) inhalaties per dag bedraagt het totale gebruik per patiënt per jaar circa 2737 ampullen. Hierbij wordt uitgegaan van een geheel jaar behandelen en 100% therapietrouw.

### 2.3 Kosten

De fabrikant geeft aan dat in Nederland alleen de ampul met 1 ml iloprost op de markt wordt gebracht. De apotheekinkoopprijs van één ampul van 1 ml bedraagt € 17,93. De kosten van een

geheel jaar behandelen met gemiddeld 7,5 ampul per dag bedragen € 52.025,- (op basis van vier voorschriften, inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW).

Naast de kosten van het iloprost zullen ook kosten voor de vernevelaar moeten worden gemaakt. Per patiënt zijn twee vernevelaars nodig. De eerste wordt door de fabrikant gratis verstrekt. De tweede kost € 3375,- voor de aanschaf en het onderhoud in het eerste jaar. Daarna zijn de jaarlijkse kosten voor het onderhoud € 625,- per jaar. Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde behandelduur per patiënt van circa vier jaar bedragen de gemiddelde kosten voor de vernevelaar per patiënt per jaar circa € 1300,-. Voor 25 patiënten komt dit op € 33.000,-.

### 3. Kostenconsequentieraming

Aangezien het niet waarschijnlijk is dat de maximale marktpenetratie in het eerste jaar bereikt zal worden, zijn in onderstaande tabel de kosten voor verneveld iloprost weergegeven voor de komende drie jaar. Hierbij wordt aangenomen dat 33% van de potentiële patiëntenpopulatie in het eerste jaar na eventuele opname van verneveld iloprost in het geneesmiddelenvergoedingssysteem behandeld zal worden, 66% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar.

Tabel 1: Overzicht kosten verneveld iloprost, één tot drie jaar na opname in het GVS.

Jaar na opname in het GVS. (% marktpenetratie)	Kosten gebruik van verneveld iloprost (miljoen euro's)
Jaar 1 (33%)	0,43
Jaar 2 (66%)	0,87
Jaar 3 (100%)	1,30

De opname van iloprost voor verneveling in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Gezien de beperkte plaats die het middel heeft bij de behandeling van pulmonale hypertensie is het aantal potentiële patiënten beperkt. Naar verwachting zullen maximaal 25 patiënten met iloprost voor verneveling behandeld worden. Dit aantal betreft zeer waarschijnlijk een overschatting van het aantal patiënten aangezien de CFH alleen een therapeutische meerwaarde ziet voor een deel van patiënten met de indicatie waarvoor het middel is geregistreerd, namelijk voor patiënten die niet uitkomen met orale therapie met bosentan, sildenafil of sitaxentan in die gevallen waarbij parenterale toediening van een prostacyclineanaloog als niet noodzakelijk wordt beschouwd of waarbij parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil niet mogelijk is vanwege bijwerkingen. Een behandeling van één jaar kost € 52.025,- per patiënt. De totale kosten bedragen hiermee € 1.300.000,- op jaarbasis, drie jaar na eventuele opname in het GVS. Naar verwachting komt hier nog circa gemiddeld € 33.000,- aan kosten voor de vernevelaar bij.

Deze kosten zijn meerkosten indien iloprost wordt gebruikt bij patiënten die niet met orale middelen uitkomen en waarbij parenterale middelen niet kunnen worden toegepast vanwege bijwerkingen. Voor deze groep patiënten is momenteel immers geen alternatieve behandeling beschikbaar. Voor patiënten waarbij parenterale toediening niet als noodzakelijk wordt beschouwd kunnen de kosten niet als meerkosten worden beschouwd aangezien iloprost dan als alternatief wordt ingezet. Aangezien parenteraal toegediende geneesmiddelen voor pulmonale hypertensie nog circa € 20.000,- tot € 30.000,- duurder zijn dan iloprost leidt het gebruik van iloprost in deze situatie tot besparingen. Hoeveel van de patiënten iloprost gaan gebruiken vanwege bijwerkingen op parenteraal toegediende middelen of vanwege het niet noodzakelijk zijn is niet bekend. Er kan echter geconcludeerd worden dat opname van iloprost voor verneveling in het GVS tot slechts beperkte meerkosten ten laste van het farmaciebudget zal leiden.

### 4. Referenties

1. EPAR iloprost (Ventavis®). EMEA London 2007.
2. Farmacotherapeutisch Rapport iloprost (Ventavis®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
3. Kostenconsequentieraming sildenafil (Revatio®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.