

Kostenminimalisatieanalyse van endotheline-receptorantagonisten voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie in Nederland

Luqman Tariq^{a*}, Wobbe Hospes^b, Daphne Louwerier^c, Guido Broeders^a en Maarten Postma^d

^a GlaxoSmithKline, Zeist.

^b Ommelander Ziekenhuisgroep, Winschoten/Delfzijl.

^c Apotheek Maarssenbroek, Maarssen.

^d Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Thans: GlaxoSmithKline, Dubai, Verenigde Arabische Emiraten.

Correspondentie: luqman.l.tariq@gsk.com.

Kernpunten

- Bij een kostenminimalisatieanalyse moeten ook de kosten van de behandeling van bijwerkingen worden betrokken.
- Voorwaarde daarbij is dat het veiligheidsprofiel van het bestudeerde geneesmiddel voldoende is uitgekristalliseerd.
- Op basis van de gemiddelde voorgeschreven dagelijkse dosis en de apotheekinkoopprijs zijn de kosten voor behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met ambrisentan lager dan die van bosentan.
- Op basis van de bijwerkingenprofielen en de DBC-zorgproductkosten zijn de kosten van de behandeling van de bijwerkingen bij ambrisentan lager dan die van bosentan.

Inleiding

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een zeldzaam ziektebeeld, veroorzaakt door geïsoleerde pathologische veranderingen van de arteriolen in het pulmonale vaatbed [1]. De ziekte wordt ingedeeld in vier klassen: World Health Organization functionele klasse (WHO fc) I (mild) tot en met IV (zeer ernstig) [1]. De prevalentie en incidentie van PAH worden momenteel niet systematisch vastgelegd in Nederland. Het Zorginstituut Nederland (ZiNL, het voormalig College voor Zorgverzekeringen) heeft de prevalentie van PAH in Nederland geschat op 550 patiënten [2].

Voor de behandeling van PAH-patiënten zijn onder meer twee endothelinereceptorantagonisten (ERA's) geregistreerd en beschikbaar in Nederland: Volibris (ambrisentan) en Tracleer (bosentan). Ambrisentan is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met PAH WHO fc II of III om de inspanningscapaciteit te verbeteren. De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij met PAH geassocieerde bindweefselaandoening [3]. Bosentan is geïndiceerd voor de behandeling

ABSTRACT

Cost minimization analysis of endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension in The Netherlands

OBJECTIVE

To assess the total costs for medication and management of adverse events associated with the use of ambrisentan or bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) patients in The Netherlands.

DESIGN

Cost minimization analysis.

METHODS

A model has been developed to perform the cost minimization analysis, assuming equivalence of clinical efficacy between ambrisentan and bosentan. Data on prevalence of Dutch PAH patients (n = 550) were presented by The National Health Care Institute in The Netherlands. Prescribed daily doses (PDD) for ambrisentan and bosentan were calculated based on drug usage data as provided by the Dutch Foundation for Pharmaceutical Statistics (SFK) and confirmed by a central distribution pharmacy. The summaries of product characteristics (SPC) for ambrisentan and bosentan and Dutch national cost estimates were used to calculate medication costs and costs of managing adverse events related to the use of ambrisentan and bosentan in Dutch PAH patients. Results are presented at euro 2014 price levels.

RESULTS

Annual medication costs per patient were € 26,952 for ambrisentan and € 29,039 for bosentan. Compared to bosentan, usage of ambrisentan can annually save € 1,147,850 on medication costs if all PAH patients would be treated with ambrisentan. The annual costs of managing adverse events associated with the use of ambrisentan and bosentan were € 121,097 and € 186,296 respectively. Therefore, an additional € 65,199 can be saved annually on costs related to the treatment of adverse events, mainly attributed to a lower incidence of liver toxicity with ambrisentan treatment.

CONCLUSION

Medication costs and costs of managing adverse events are expected to be lower when Dutch PAH patients are treated with ambrisentan instead of bosentan. Use of ambrisentan has the potential to result in cost savings assuming similar efficacy.

Tariq L, Hospes W, Louwerier D, Broeders G, Postma M. Kostenminimalisatieanalyse van endothelinereceptorantagonisten voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie in Nederland. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:a1532.

Tabel 1 Gemiddelde voorgeschreven dagelijkse dosis (PDD) en bijbehorende prijzen voor ambrisentan en bosentan

	PDD in mg	Prijs per PDD	Bron
Ambrisentan	5,5*	€ 73,84†	berekend met gegevens van SFK [schriftelijke mededeling], Apotheek Maarssenbroek [schriftelijke mededeling] en Z-Index [19], 2014
Bosentan	250	€ 79,56	berekend met gegevens van SFK [schriftelijke mededeling] en Z-Index [19], 2014

* [5 mg × 90%] + [10 mg × 10%].

† [AIP_{5mg} × 90%] + [AIP_{10mg} × 10%].

AIP: apotheekinkoopprijs; SFK: Stichting Farmaceutische Kengetallen.

van PAH-patiënten om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO fc III. De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische en erfelijke PAH, bij PAH secundair aan sclerodermie zonder significante interstitiële longziekte en bij PAH geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie. Ook bij patiënten met WHO fc II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd [4]. De Committee for Orphan Medicinal Products van de European Medicines Agency heeft aan beide geneesmiddelen de status van weesgeneesmiddel toegekend [4] en beide zijn momenteel opgenomen in Bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering [2, 5]. Mogelijk zal PAH-medicatie in de nabije toekomst worden overgeheveld naar intramurale ziekenhuisbudgetten.

Gezien de toenemende druk op efficiënte besteding van zorgbudgetten loont onderzoek naar kostenbesparingen de moeite. Het doel van deze studie is inzicht te geven in de potentiële kostenbesparingen die gerealiseerd kunnen worden door een doelmatige inzet van ERA's. Daartoe berekenden en vergeleken we in deze kostenminimalisatieanalyse (KMA) [6] zowel medicatiekosten als kosten voor de behandeling van bijwerkingen als gevolg van het gebruik van ambrisentan en bosentan. Er is geen direct vergelijkend onderzoek gepubliceerd naar de effectiviteit van ambrisentan versus bosentan. Een verschil in effectiviteit op basis van de selectiviteit voor de endotheline-A-receptor is nooit aangetoond [7]. Een meta-analyse geeft aan dat de geneesmiddelen een vergelijkbare effectiviteit hebben [8]. In de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ECS) en de European Respiratory Society (ERS) hebben beide geneesmiddelen dezelfde mate van aanbeveling en bewijsvoering (niveau I-A) voor behandeling van PAH bij WHO fc II en III [9].

Gepubliceerd onderzoek naar de kosten van behandeling van PAH toont aan dat kosten van medicatie, behandeling van bijwerkingen, ziekenhuisopnamen, bezoeken aan medisch specialisten en diagnostische tests de belangrijkste kostencategorieën zijn [10-18]. Medicatiekosten varieerden tussen € 6.000 en € 50.000 per patiënt per jaar (berekend op basis van historische wisselkoersen [http://www.x-rates.com] en opgewaardeerd naar prijsniveau 2014) [10-18]. Kosten voor de behandeling van bijwerkingen werden in ongeveer de helft van de studies meegenomen en varieerden tussen € 117 en € 334 per patiënt [10, 13, 17, 18]. Kosten

van overig zorggebruik (ziekenhuisopnamen, bezoeken aan medisch specialisten en diagnostische tests) werden in de meeste studies eveneens meegenomen [11-18].

Methoden

Medicatiekosten

In het algemeen kunnen medicatiekosten worden berekend op grond van de vastgestelde dagelijkse aanbevolen dosis (*defined daily dose*, DDD) of de gemiddelde voorgeschreven dagelijkse dosis (*prescribed daily dose*, PDD; effectieve dosis). In deze studie zijn de medicatiekosten van ambrisentan en bosentan berekend op basis van de PDD.

Eénmaal daags 5 mg ambrisentan is de effectieve dosis voor PAH-patiënten [3]. Voor een subgroep (WHO fc III en PAH gerelateerd aan bindweefselziekten) kan met 10 mg eenmaal daags additionele effectiviteit worden bereikt. Hoewel de effectieve dosis van ambrisentan in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) [3] staat beschreven als 5 mg eenmaal daags, heeft de WHO de DDD voor ambrisentan vastgesteld op 7,5 mg. Geneesmiddelenuitgiftegegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) tonen aan dat de gemiddelde PDD van ambrisentan in 2013 neerkwam op 0,74 van de DDD [SFK, schriftelijke mededeling]. Hiermee komt de PDD op 5,5 mg ($0,74 \times 7,5 = 5,5$ mg). Dit werd bevestigd door Apotheek Maarssenbroek (de centrale apotheek voor de distributie van ambrisentan voor alle patiënten in Nederland) [Apotheek Maarssenbroek, schriftelijke mededeling]. Uit het voorschrijfgedrag in de dagelijkse praktijk blijkt dat het aandeel van de PAH-patiënten dat dagelijks 10 mg ambrisentan gebruikt, rond 10% ligt en de resterende groep patiënten dagelijks 5 mg gebruikt [Apotheek Maarssenbroek, schriftelijke mededeling].

Voor bosentan is de DDD vastgesteld op 250 mg (tweemaal daags 125 mg). 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 [4]. Uit gegevens van de SFK blijkt de PDD voor bosentan voor het jaar 2013 gelijk te zijn aan de DDD ($1 \times 250 = 250$ mg). Voor de berekeningen in deze analyse is de PDD voor de behandeling met bosentan vastgesteld op 250 mg.

De apotheekinkoopprijs (AIP) voor een verpakking ambrisentan is € 2.199,28 voor 30 tabletten van 5 mg en

Tabel 2 Frequentiegroepen van bijwerkingen met definities en aantal patiënten per groep

Frequentiegroep	Definitie	Ondergrens	Gemiddelde	Bovengrens	N*
Zeer vaak	≥1/10	0,1	0,5	1,0	275
Vaak	1/100 tot 1/10	0,01	0,05	0,1	27,5
Soms	1/1.000 tot 1/100	0,001	0,005	0,01	2,75
Zelden	1/10.000 tot 1/1.000	0,0001	0,0005	0,001	0,275
Zeer zelden	<1/10.000	0,00001	0,00005	0,0001	0,0275
Niet bekend	aangenomen als zeer zelden	0,00001	0,00005	0,0001	0,0275

* Gemiddeld aantal patiënten dat bijwerking kan ervaren.

€ 2.359,85 voor 30 tabletten van 10 mg [19]. De AIP voor een verpakking bosentan is € 1.847,39 voor 56 tabletten van 62,5 mg en € 2.227,63 voor 56 tabletten van 125 mg [19]. In tabel 1 zijn met deze prijzen de kosten per PDD berekend.

Aantal gemelde bijwerkingen

In de SPC's van ambrisentan en bosentan zijn de gemelde bijwerkingen ingedeeld in de frequentiegroepen zeer vaak – vaak – soms – zelden – zeer zelden – niet bekend, met de bijbehorende definities [3, 4]. In deze studie is per frequentiegroep het gemiddelde van deze definities berekend. Op basis van dit gemiddelde en uitgaande van het totaal aantal prevalentie PAH-patiënten in Nederland (n = 550) is per frequentiegroep het aantal PAH-patiënten berekend dat in een jaar tijd de betrokken bijwerking zou kunnen ervaren (tabel 2).

In tabel 3 wordt per gemelde bijwerking en per ERA het aantal patiënten weergegeven dat mogelijk deze bijwerking kan ervaren, gebaseerd op het gemiddelde zoals hierboven aangegeven en op de aanname dat alle PAH-patiënten in Nederland met één van de twee ERA's zullen worden behandeld.

Kosten bijwerkingen

De kosten voor de behandeling van bijwerkingen (per episode in euro, prijspeil 2014) zijn berekend op basis van kostenschattingen uit Nederlandse gegevensbronnen [20-26]. De Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) verstrekt kostprijzen van een Diagnose-Behandeling-Combinatie (DBC): een zorgpakket dat gebruikelijk wordt ingezet bij een behandeling [20]. In tabel 3 zijn de kostprijzen weergegeven van een bijwerking berekend op basis van de kostprijzen van zorgproducten die ingezet kunnen worden bij de behandeling van de betrokken bijwerking (tabel 4).

Resultaten

Medicatiekosten

Jaarlijks kost de behandeling met ambrisentan en bosentan in Nederland € 26.952 respectievelijk € 29.039 per patiënt. Jaarlijks kan daardoor € 2.087 per patiënt aan

medicatiekosten worden bespaard door het gebruik van ambrisentan in plaats van bosentan. Deze kostenbesparing zou kunnen oplopen tot € 1.147.850 wanneer bij alle (550) PAH-patiënten ambrisentan zou worden ingezet vergeleken met de inzet van bosentan bij alle PAH-patiënten (figuur 1 en tabel 5).

Kosten bijwerkingen

De totale kosten voor de behandeling van bijwerkingen die worden veroorzaakt door het gebruik van ambrisentan zouden voor de gehele populatie PAH-patiënten € 121.097 per jaar bedragen. Behandeling van bijwerkingen die worden veroorzaakt door het gebruik van bosentan zouden € 186.296 per jaar kosten. Per patiënt komt dat neer op € 220,18 voor ambrisentan en € 338,72 voor bosentan. Jaarlijks zou aan kosten ten gevolge van behandeling van bijwerkingen circa € 65.199 kunnen worden bespaard door gebruik van ambrisentan in plaats van bosentan (tabel 3, tabel 4, tabel 6, figuur 2).

Beschouwing

Wij berekenden de medicatiekosten en de kosten voor de behandeling van bijwerkingen door het gebruik van ERA's op basis van de gemiddelde PDD. Hieruit blijkt dat de medicatiekosten op jaarbasis voor ambrisentan lager zijn dan die voor bosentan. Behandeling met ambrisentan levert een besparing op van € 2.087 per patiënt per jaar; dat zou neerkomen op € 1.147.850 minder medicatiekosten indien alle (550) PAH-patiënten ambrisentan zouden gebruiken. Onze berekeningen laten tevens zien dat met ambrisentan een besparing van € 65.199 op jaarbasis gerealiseerd kan worden op de behandeling van bijwerkingen in de gehele populatie PAH-patiënten vergeleken met bosentan.

Kosten bijwerkingen

De verschillen in kosten ten gevolge van het behandelen van bijwerkingen worden vooral veroorzaakt door een lagere incidentie van levertoxiciteit door ambrisentan en in mindere mate door een lagere incidentie van oedeem door bosentan. Volgens de SPC is er een factor 10 verschil in de incidentie van afwijkende leverfunctietests (verhoogde le-

Tabel 3 Potentieel aantal patiënten met bijwerkingen en kosten van bijwerkingen bij gebruik van ambrisentan en bosentan

Bijwerking	Incidentie			Kostprijs per episode		Totale jaarlijkse kosten (€)*			Δ (ambrisentan – bosentan)
	ambri-sentan	n	bosentan	n	€	bron	ambrisentan	bosentan	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen									
• anemie (verlaagde hemoglobine waarde, vaak verlaagde hematocrietwaarde)		27,5	vaak	27,5	186	[20]	5.115	5.115	0
• anemie of afname hemoglobine waarbij transfusie van rode bloedcellen nodig is		0	niet bekend†	0,0275	837	[20, 21]	0	23	-23
• trombocytopenie	-	0	soms	2,75	203	[20]	0	558	-558
• neutropenie, leukopenie	-	0	soms	2,75	203	[20]	0	558	-558
Immuunsysteemaandoeningen									
• overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld angio-oedeem, rash, pruritus)	soms	2,75	vaak	27,5	66	[22]	181	1.807	-1.626
• anafylaxie en/of angio-oedeem	-	0	zelden	0,275	164	[23, 24]	0	45	-45
Zenuwstelselaandoeningen									
• hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	zeer vaak	27,5	zeer vaak	27,5	33	[22]	9.034	9.034	0
• duizeligheid	vaak	27,5	-	0	140	[20]	3.862	0	3.862
• syncope‡	soms	2,75	vaak	27,5	148	[20]	406	4.063	-3.656
Oogaandoeningen									
• wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen	niet bekend†	0,0275	-	0	32	[20, 22]	1	0	1
Hartaandoeningen									
• hartfalen	vaak	27,5	-	0	323	[20]	8.892	0	8.892
• palpities	vaak	27,5	vaak	27,5	323	[20]	8.892	8.892	0
Bloedvataandoeningen									
• hypotensie	vaak	27,5	vaak	27,5	148	[20]	4.063	4.063	0
• blozen	vaak	27,5	vaak	27,5	2	[20]	65	65	0
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen									
• epistaxis	vaak	27,5	-	0	132	[20]	3.634	0	3.634
• dyspneu (kortademigheid)	vaak	27,5	-	0	323	[20]	8.892	0	8.892
• verstopping van de bovenste luchtwegen (bijvoorbeeld nasaal, sinus), sinusitis, nasofaryngitis, rhinitis	vaak	27,5	-	0	55	[20]	1.514	0	1.514
Maagdarmsstelselaandoeningen									
• buikpijn	vaak	27,5	-	0	88	[20]	2.411	0	2.411
• constipatie	vaak	27,5	-	0	29	[23, 24]	808	0	808
• misselijkheid, braken, diarree	vaak	27,5	vaak	27,5	467	[20]	12.838	12.838	0
• gastro-oesofageale refluxziekte	-	0	vaak	27,5	5	[25]	0	136	-136
Lever- en galaandoeningen									
• levertransaminasen verhoogd	vaak	27,5	-	0	468	[20]	12.861	0	12.861
• afwijkende leverfunctietest	-	0	zeer vaak	27,5	468	[20]	0	128.607	-128.607
• leverschade	soms	2,75	-	0	746	[20]	2.052	0	2.052
• auto-immunhepatitis	soms	2,75	-	0	468	[20]	1.286	0	1.286

Tabel 3 (vervolg)

Bijwerking	Incidentie			Kostprijs per episode			Totale jaarlijkse kosten (€)*		
	ambri-sentan	n	bosentan	n	€	bron	ambrisentan	bosentan	Δ (ambrisentan – bosentan)
• verhoogde aminotransferasen geassocieerd met hepatitis en/of geelzucht	-	0	soms	2,75	468	[20]	0	1.286	-1.286
• levercirrose, leverfalen	-	0	zelden	0,275	746	[20]	0	205	-205
Huid- en onderhuidaandoeningen									
• erytheem	-	0	vaak	27,5	242	[20]	0	6.664	-6.664
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen									
• perifeer oedeem, vochtretentie	zeer vaak	275	vaak	27,5	85	[22-24, 26]	23.386	2.339	21.047
• pijn op de borst/ongemak	vaak	27,5	-	0	292	[20, 23, 24]	8.029	0	8.029
• asthenie en vermoeidheid	vaak	27,5	-	0	105	[20]	2.874	0	2.874

* Totale kosten voor de behandeling van bijwerkingen wanneer alle PAH-patiënten in Nederland het medicament zouden krijgen.

† Onder bijwerkingen die in de SPC gekenmerkt zijn als 'niet bekend' wordt verstaan dat de bijwerking met de beschikbare gegevens niet kan worden bepaald. In deze studie is ervoor gekozen de laagst mogelijke frequentie toe te kennen aan deze frequentiegroep, namelijk 0,0275.

‡ Syncope staat voor ambrisentan onder Bloedvataandoeningen en voor bosentan onder Zenuwstelselaandoeningen.

PAH: pulmonale arteriële hypertensie; SPC: Summary of Product Characteristics.

vertransaminasewaarden) tussen bosentan ('zeer vaak') en ambrisentan ('vaak'). De gepubliceerde incidenties van levertoxiciteit voor transaminasestijgingen groter dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde (>3BGN) waren 11% voor bosentan en 0,8% voor ambrisentan (factor 14) en voor transaminasestijgingen >8BGN 2% voor bosentan en 0,2% voor ambrisentan (factor 10) [27]. Het verschil in de incidentie van levertoxiciteit in de SPC's is vergelijkbaar met de in de literatuur gerapporteerde incidenties. Dit verschil wordt bevestigd door gegevens uit postmarketing-onderzoek [28-30].

Opgemerkt dient te worden dat het moment van het optreden van bijwerkingen niet is aangegeven in de SPC's. In de praktijk zou het kunnen voorkomen dat bij de diagnose van eerste symptomen van een bijwerking de behandeling met de ERA wordt stopgezet. Aangezien de bijwerking zich dan nog in de beginfase bevindt, zouden de kosten voor de behandeling hiervan lager kunnen uitvallen dan in deze studie is berekend. Daarbij moet echter wel worden opgemerkt dat PAH een levensbedreigende ziekte is waarbij 'acceptatie' van de bijwerkingen van de therapie door de behandelaar (en de patiënt) zal worden afgewogen tegen het risico van verslechtering van het ziektebeeld wanneer de therapie wordt gestopt.

Het verschil in de incidentie van oedeem komt voort uit de SPC-classificatie 'zeer vaak' voor ambrisentan en 'vaak' voor bosentan, resulterend in een gemiddelde incidentie van 275 patiënten voor ambrisentan en 27,5 patiënten voor bosentan, een factor 10 verschil. De gepubliceerde

incidenties van oedeem zijn 9,5-28,4% voor ambrisentan en 6-27% voor bosentan (factor 1,05-1,6) [31-33]. Het verschil in de incidentie van oedeem op basis van de gemiddelde waarde van de incidentiebereiken in de SPC's is daarmee groter dan de in de literatuur gerapporteerde incidenties. Hierdoor is het in deze studie berekende verschil in kosten van de behandeling hiervan wellicht iets groter dan in de dagelijkse praktijk.

Totale kosten

Het gebruik van ambrisentan zal op basis van bovenstaande overwegingen mogelijk minder drukken op het zorgbudget dan bosentan. Onze bevindingen sluiten aan bij eerder gepubliceerde studies waarin de medicatiekosten per patiënt per maand in dezelfde orde van grootte lagen [10, 11, 13-17]. Ook de kosten per patiënt voor de behandeling van bijwerkingen kwamen overeen met de literatuur [10, 17].

Omdat de hoogte van de totale kosten afhankelijk is van de PDD, landspecifieke geneesmiddelprijzen en landspecifieke kostprijzen voor de behandeling van bijwerkingen, is een directe vergelijking tussen onze bevindingen en bevindingen uit eerder gepubliceerde studies methodologisch gezien lastig. Essentieel voor het berekenen van de totale kosten zoals gepresenteerd in deze studie is dat er voldoende kennis is van het bijwerkingenprofiel en de incidentie waarmee de bijwerkingen van de te bestuderen geneesmiddelen voorkomen. Dit is het geval voor zowel ambrisentan als bosentan. Bosentan is al meer dan tien jaar op de Nederlandse markt en ambrisentan meer dan vijf jaar.

Tabel 4 Opbouw van de kostprijzen voor de behandeling van bijwerkingen

Bijwerking	Kostprijzen (€, prijsniveau 2014)	Bron
Anemie (verlaagde hemoglobine waarde, verlaagde hematocriet waarde) (waarde boven 6) (test)	186,01	
• meer dan twee bezoeken aan polikliniek en/of onderzoeken bij bloedarmoede of ziekten van bloed of bloedvormende organen (DBC 039999010)	186,01	[20]
Anemie of afname hemoglobine waarbij transfusie van rode bloedcellen nodig is (waarde onder 6) (analyse en bloedtest, en therapie met bloedzakken)	836,55	
• onderzoek of behandeling op de polikliniek bij bloedarmoede of ziekten van bloed of bloedvormende organen (DBC 039999006)	186,01	[20]
• maximaal 2 dagbehandelingen en/of verpleegligdagen bij bloedarmoede of ziekten van bloed of bloedvormende organen (DBC 039999007)	192,28	[20]
• minimaal 2 zakken bloed	458,26	[21]
Trombocytopenie – tekort aan bloedplaatjes (analyse bloedtest)	202,73	
• meer dan twee bezoeken aan polikliniek en/of onderzoeken bij bloedarmoede of ziekten van bloed of bloedvormende organen (DBC 039999010)	202,73	[20]
Neutropenie, leukopenie (analyse bloedziekte, test op kanker, stoppen met medicament, groeifactor)	202,73	
• meer dan twee bezoeken aan polikliniek en/of onderzoeken bij bloedarmoede of ziekten van bloed of bloedvormende organen (DBC 039999010)	202,73	[20]
Overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld angio-oedeem, rash, pruritus), tabletjes tegen jeuk	65,70	
• antihistamine tabletten voor 14 dagen (Cetirizine 10mg/dag)	65,70	[22]
Anafylaxie en/of angio-oedeem	164,37	
• spoedconsult eerste hulp	164,37	[23, 24]
Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	32,85	
• paracetamol 1000 mg 1x per dag	32,85	[22]
Duizeligheid	140,45	
• consult op de polikliniek (eerste contact) bij een aandoening van het zenuwstelsel (incl duizeligheid en ontstekingen) (DBC 069599053)	140,45	[20]
Syncope, hypotensie (flauwvallen) (test Holter) (bloedrukmetering 24h)	147,73	
• beoordeling ECG, Holter, inspanningsonderzoek e.d. (DBC 039757)	43,23	[20]
• consult op de polikliniek bij flauwvallen / vermoeidheid / koorts / een vergelijkbare algemene klacht (DBC 182199039)	104,50	[20]
Wazig zien (afgenomen gezichtsvermogen)	32,18	
• consult op de polikliniek bij een visuele stoornis / blindheid / een stoornis in refractie of accommodatie (aanpassen aan de afstand) (DBC 079599010)	29,54	[20]
• atropine oogdruppels 1x (2,5mg/ml fl 10ml)	2,64	[22]
Hartfalen, palpities	323,36	
• consult op de polikliniek bij een (chronische reumatische) hartziekte of acuut reuma (DBC 099899066)	93,38	[20]
• beoordeling ECG, Holter, inspanningsonderzoek e.d. (DBC 039757)	43,23	[20]
• 6 tot maximaal 28 dagbehandelingen en/of verpleegligdagen bij een (chronische reumatische) hartziekte of acuut reuma (DBC 099899050)	186,75	[20]
Overmatig blozen (HIAA-bepaling, azijnzuur)	2,38	
• hydroxy-indolazijnzuur, 5-, kwalitatief (DBC 070147)	2,38	[20]
Epitaxis (bloedneus)	132,13	
• behandeling van een bloedneus (DBC 109699006)	132,13	[20]
Kortademigheid	323,36	
• consult op de polikliniek bij een (chronische reumatische) hartziekte of acuut reuma (DBC 099899066)	93,38	[20]
• beoordeling ECG, Holter, inspanningsonderzoek e.d. (DBC 039757)	43,23	[20]
• 6 tot maximaal 28 dagbehandelingen en/of verpleegligdagen bij een (chronische reumatische) hartziekte of acuut reuma (DBC 099899050)	186,75	[20]

Tabel 4 (vervolg)

Bijwerking	Kostprijzen (€, prijsniveau 2014)	Bron
Verstopping van de bovenste luchtwegen (bijvoorbeeld nasaal, sinus)	55,06	
• consult op de polikliniek bij bijholteontsteking (DBC 109799044)	55,06	[20]
Buikpijn	87,66	
• echografie van de buikorganen, per zitting (met volle en lege blaas evenals boven- en onderbuik geld (DBC 087070)	87,66	[20]
Constipatie (laxeermiddel, dieetadvies) geen kosten ziekenhuis	29,39	
• consult dieetadvies, 1×	29,39	[23, 24]
Misselijkheid, braken, diarree (buiktest, levertest)	466,82	
• echografie van de buikorganen, per zitting (met volle en lege blaas evenals boven- en onderbuik geld (DBC 087070)	87,66	[20]
• consult op de polikliniek bij diarree (DBC 990016126)	379,16	[20]
Gastro-oesofageale refluxziekte (zuurbranden)	4,95	
• Rennie maagtabletten	4,95	[25]
Levertoxiciteit (buikonderzoek, leverschadetest, hepatitisest)	467,66	
• echografie van de buikorganen, per zitting (met volle en lege blaas evenals boven- en onderbuik geld (DBC 087070)	87,66	[20]
• lever- en miltonderzoek (DBC 120080)	380,00	[20]
Levertransaminasen verhoogd	467,66	
• echografie van de buikorganen, per zitting (met volle en lege blaas evenals boven- en onderbuik geld (DBC 087070)	87,66	[20]
• lever- en miltonderzoek (DBC 120080)	380,00	[20]
Lever schade (zie levertoxiciteit, medicatie, leverfalen) graad 3/4	746,22	
• consult op de polikliniek bij een aandoening van de lever of galblaas (DBC 990016353)	366,22	[20]
• lever- en miltonderzoek (DBC 120080)	380,00	[20]
Auto-immunhepatitis (analyse hepatitis, prednison, steroïde)	467,66	
• echografie van de buikorganen, per zitting (met volle en lege blaas evenals boven- en onderbuik geld (DBC 087070)	87,66	[20]
• lever- en miltonderzoek (DBC 120080)	380,00	[20]
Levercirrose, leverfalen	746,22	
• lever- en miltonderzoek (DBC 120080)	380,00	[20]
• leverbiopsie (DBC 035280)	366,22	[20]
Erytheem (rode huiduitslag, teer)	242,34	
• onderzoek gevoeligheid allergenen dmv huidtest(s), dmv scarificaties of intracutane injecties (DBC 039601)	197,97	[20]
• consult op de polikliniek bij huidkanker of voortekenen hiervan (DBC 029499039)	44,37	[20]
Perifeer oedeem, vochtretentie (dikke benen, plastabletten, hartfalen, kousen)	85,04	
• consult fysiotherapeut	39,19	[23, 24]
• steunkousen	23,95	[26]
• plastabletten (furosemide)	21,90	[22]
Pijn op de borst/ongemak (test op hartinfarct)	291,98	
• beoordeling ECG, Holter, inspanningsonderzoek e.d. (DBC 039757)	43,23	[20]
• fietsergometrie	170,38	[23, 24]
• consult bij de cardioloog	78,37	[23, 24]
Asthenie/vermoeidheid	104,50	
• consult op de polikliniek bij flauwvallen / vermoeidheid / koorts / een vergelijkbare algemene klacht (DBC 182199039)	104,50	[20]

DBC: diagnose-behandeling-combinatie; ECG: electrocardiografie; HIAA: 5-hydroxyindoolazijnzuur; HUS: hemolytisch uremisch syndroom.

Tabel 5 Medicatiekosten voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) met ambrisentan en bosentan

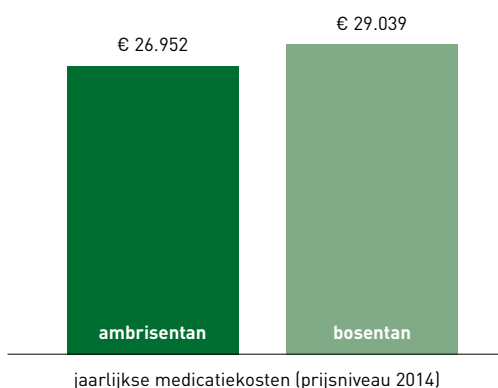
	Ambrisentan*		Bosentan†		Bron
Apotheekinkoopprijs (AIP) (oktober 2014)‡	5 mg (30 stuks)	€ 2.199,28	62,5 mg (56 stuks)	€ 1.847,39	[19]
	10 mg (30 stuks)	€ 2.359,85	125 mg (56 stuks)	€ 2.227,63	[19]
Doseringsfrequentie	1x per dag		2x per dag		[3, 4]
Aandeel werkelijk gebruik in mg per dag	5 mg	90%			
	10 mg	10%			
Gemiddelde voorgeschreven dagelijkse dosis (PDD)	5,5 mg		250 mg		[SFK schriftelijke mededeling, Apotheek Maarssenbroek schriftelijke mededeling]
Kosten per 365 dagen§	€ 26.952		€ 29.039		

* Eenmaal daags ambrisentan 5 mg is de standaarddosis. Additionele werkzaamheid is waargenomen met ambrisentan 10 mg bij patiënten met symptomen volgens WHO functionele klasse III, en patiënten met PAH geassocieerd met een bindweefselaandoening [3].

† De startdosering van bosentan bij volwassen patiënten is 62,5 mg tweemaal daags gedurende vier weken. Na vier weken wordt de dosering verhoogd tot 125 mg tweemaal daags (onderhoudsdosis). In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met bosentan (d.w.z. na enkele maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet goed reageren op bosentan 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voor- en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is [4].

‡ Tweemaal per jaar worden met de Wet geneesmiddelenprijzen de vergoedingslimieten berekend (medio maart en september). Aansluitend kunnen de fabrikanten de AIP van geneesmiddelen aanpassen. De AIP van oktober 2014 is gebruikt in de huidige analyse.

§ Alle kosten zijn berekend exclusief kosten van voorschriften, receptregelvergoeding en btw.

Figuur 1 Medicatiekosten voor de behandeling met ambrisentan en bosentan

Het rekenmodel dat is gebruikt om de medicatiekosten en de kosten voor de behandeling van bijwerkingen te berekenen, kan op meerdere ziekte- en indicatiegebieden worden toegepast.

Aannamen

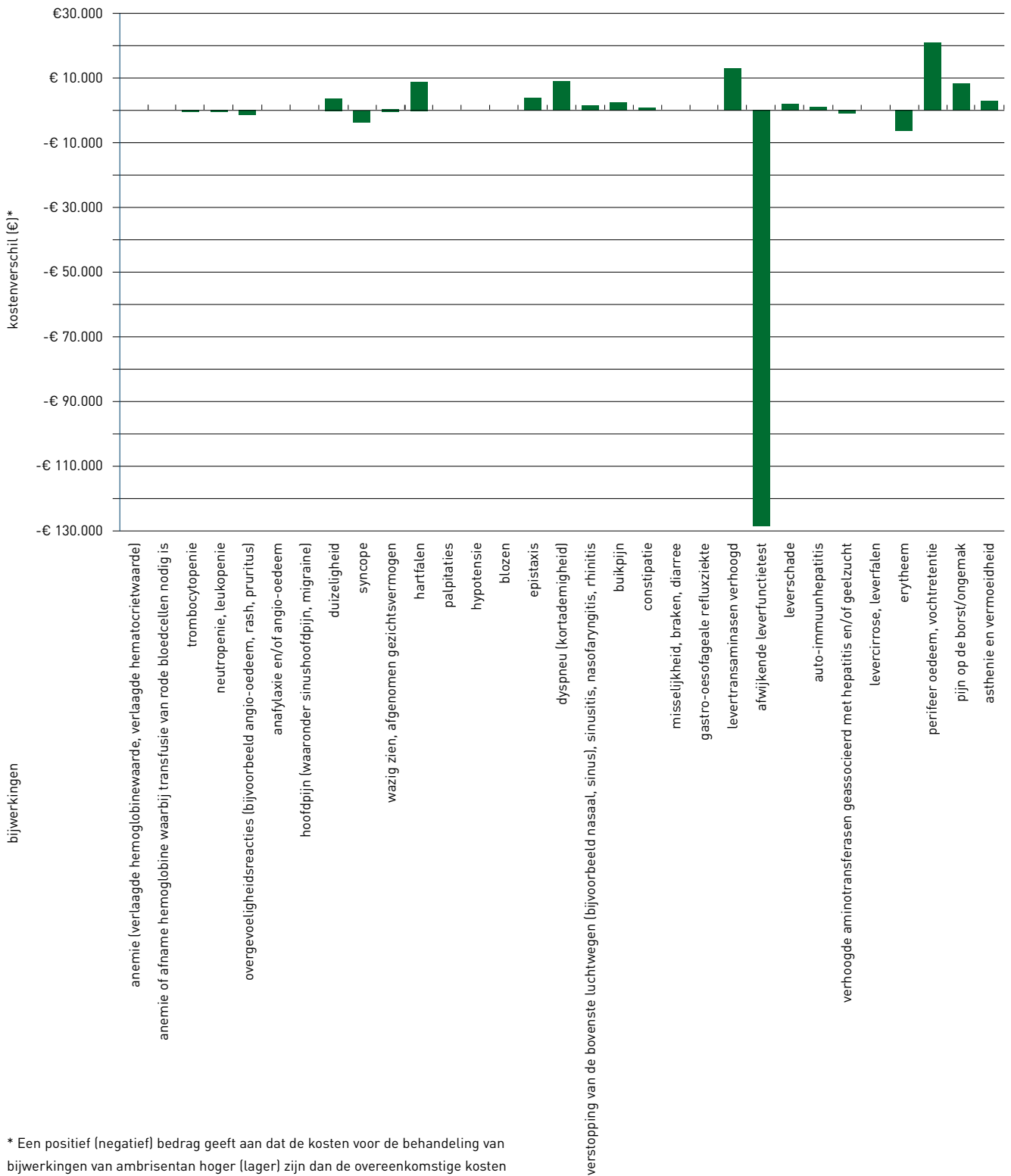
De aannamen in deze studie verdienen verdere toelichting. Allereerst is, om de medicatiekosten te berekenen, het werkelijke dagelijkse gebruik belangrijk. Daarom is de PDD voor ambrisentan en bosentan in Nederland berekend op basis van gegevens afkomstig van de SFK [schriftelijke mededeling] en bevestigd door Apotheek Maarssenbroek [schriftelijke mededeling]. Bij de registratie van ambrisentan heeft de WHO een DDD van 7,5 mg vastgesteld [3]. De PDD in de Verenigde Staten is hoger (omdat het merendeel van de patiënten 10 mg ambrisentan gebruikt) maar in Nederland juist lager. Uit de verbruikscijfers in Nederland

Tabel 6 Totale kosten per jaar voor de behandeling van bijwerkingen als gevolg van ambrisentan en bosentan

	Ambrisentan	Bosentan	Δ (Ambrisentan – Bosentan)
Totale kosten per jaar*	€ 121.097	€ 186.296	–€ 65.199
Kosten per patiënt	€ 220,18	€ 338,72	–€ 118,54

* Totale kosten voor de behandeling van bijwerkingen wanneer alle patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in Nederland het medicament zouden krijgen.

Figuur 2 Verschil in kosten voor de behandeling van bijwerkingen van endothelinreceptorantagonisten (ambrisentan minus bosentan)



* Een positief (negatief) bedrag geeft aan dat de kosten voor de behandeling van bijwerkingen van ambrisentan hoger (lager) zijn dan de overeenkomstige kosten bij bosentan.

blijkt dat deze 5,5 mg is. De PDD van bosentan in Nederland blijkt gelijk aan de door de WHO aangegeven DDD. In het eerste behandeljaar zullen de medicatiekosten lager uitvallen dan is berekend met de PDD-waarden in deze analyse, aangezien de behandeling met bosentan gedurende de eerste vier weken wordt gestart met een lagere dosis (62,5 mg tweemaal daags) en de behandeling met ambrisentan bij alle patiënten wordt gestart met 5 mg eenmaal daags. Aan de andere kant zullen medicatiekosten in vervolgjaren iets hoger zijn aangezien een (klein) deel van de patiënten met een hogere dosis (ambrisentan 10 mg eenmaal daags; bosentan 250 mg tweemaal daags) zal worden behandeld dan de gehanteerde PDD. Aangezien de PDD het gemiddelde verbruik weergeeft en gebaseerd is op gegevens van alle prevalentie patiënten, wordt het verschil tussen lager verbruik tijdens de initiële behandelperiode en hoger verbruik in vervolgperiodes in deze maat ondervangen.

Ten tweede werd aangenomen dat de incidentie van de bijwerkingen op basis van de PDD overeenkwam met dat van de gebruikte doseringen in de tabellen met bijwerkingen in de SPC, die zijn gebaseerd op registratiestudies en postmarketinggegevens van patiënten uit meerdere landen.

Ten derde bestonden de totale kosten zoals gepresenteerd in deze studie, uit medicatiekosten en kosten voor de behandeling van bijwerkingen. Door gebrek aan gegevens betreffende het overige zorggebruik van PAH-patiënten werden deze kosten niet meegenomen. Dit leidt tot een onderschatting van de totale kosten voor de behandeling van PAH-patiënten met een ERA. Ook waren de kosten van productiviteitsverliezen als gevolg van ziekteverzuim door PAH-patiënten en de eventuele kosten die zijn gemaakt door mantelzorgers, niet meegenomen in deze studie. Het wel meenemen van deze kosten zal leiden tot hogere kosten bij de behandeling van PAH-patiënten.

De kosten voor de behandeling van bijwerkingen zijn berekend met een schatting van het aantal prevalentie PAH-patiënten in Nederland, zoals geschat door het ZiNL op basis van buitenlandse studies [2]. Deze schatting komt goed overeen met het aantal PAH-patiënten dat in de PH-expertisecentra in Nederland onder behandeling staat (persoonlijke communicatie met PH-expertisecentra).

Tot slot kregen bijwerkingen die in de SPC gekenmerkt waren als 'niet bekend' de allerlaagste incidentiewaarde toegekend in deze studie, namelijk 0,0275. Door het toekennen van de allerlaagste incidentiewaarde aan deze bijwerkingen zijn de kosten voor de behandeling van deze bijwerkingen op conservatieve wijze geschat. Niettemin is het veiligheidsprofiel van ambrisentan en bosentan uitgekristalliseerd en de kosten voor de behandeling van bijwerkingen zijn op eenduidige wijze geschat op basis van nationale gegevensbronnen [20-26].

De inrichting van een patiëntenregister waarin prevalentie, incidentie, zorggebruik, uitkomst van de behandeling van PAH-patiënten, bijwerkingen en kwaliteit van leven worden vastgelegd, zal van grote waarde zijn om totale

kosten en baten voor de behandeling van PAH-patiënten in Nederland betrouwbaarder te kunnen schatten. Idealiter zouden daarnaast ook gegevens over productiviteitsverliezen als gevolg van ziekteverzuim door PAH-patiënten en kosten gemaakt door mantelzorgers moeten worden meegenomen.

Concluderend stellen we dat het gebruik van ambrisentan in plaats van bosentan voor de behandeling van PAH in Nederland naar verwachting minder zal drukken op het zorgbudget en kan leiden tot potentiële kostenbesparingen.

GlaxoSmithKline (GSK) heeft voorzien in een betaalde opdracht aan de Stichting Groningen Centre for Drug Research voor het opzoeken en analyseren van gebruiksgegevens van zowel ambrisentan als bosentan in dagelijkse praktijk (*prescribed daily dose*) bij de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK).

Luqman Tariq en Guido Broeders zijn beide werkzaam bij GlaxoSmithKline (GSK). Daphne Louwerier is mede-eigenaar van de apotheek die Volibris (ambrisentan) centraal distribueert in Nederland (Apotheek Maarssenbroek te Maarssen). GSK is de vergunninghouder van het geneesmiddel ambrisentan. De auteurs verklaren verder geen belangen tegenstellingen te hebben.

Literatuur

- 1 van Wolferen SA, Vonk Noordegraaf A, Boonstra A, Postmus PE. Pulmonale arteriële hypertensie door amfetaminen gebruikt als drugs of doping. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005 jun 4;149(23):1283-8.
- 2 Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 08/20 ambrisentan (Volibris®). Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2008 aug 25. www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordeling/en/2008/0808-ambrisentan-volibris/0808-ambrisentan-volibris/ambrisentan+%28Volibris%29.pdf. Geraadpleegd 2015 mei 20.
- 3 Summary of product characteristics Volibris. Brentford: Glaxo Group; 2013 apr 24. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf. Geraadpleegd 2015 mei 20.
- 4 Assessment report for Tracleer. London: European Medicines Agency; 2009 jun 3. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000401/WC500041604.pdf. Geraadpleegd 2015 mei 20.
- 5 Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch rapport bosentan (Tracleer®) bij de indicatie digitale ulcera. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2007 aug 27. www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2007/0708-bosentan-tracleer/0708-bosentan-tracleer/bosentan+%28Tracleer%29.pdf. Geraadpleegd 2015 mei 20.
- 6 Farmaco-economie. In: Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2013. www.farmacotherapeutischkompas.nl/voorna/i/inl%20farmaco%20economie.asp. Geraadpleegd 2013 okt 1.
- 7 Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J.* 2008 aug;29(16):1936-48.

- 8 Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open*. 2013 aug 1;3(8). pii: e003113.
- 9 Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 okt;30(20):2493-537.
- 10 Villa G, Morano R, Román A, Gil J. [Efficiency of initiation with ambrisentan versus bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension] [artikel in het Spaans]. *Farm Hosp*. 2013 sep-okt;37(5):358-65.
- 11 Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig*. 2009;29(10):635-46.
- 12 Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a population-based cost-minimization analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(1):43-59.
- 13 Pepe C, Olimpio A, Meyer G, Machado M. Economic analysis of treatments for pulmonary arterial hypertension from the Brazilian public health system perspective [abstract PCV47]. *Value Health*. 2012 jun;15(4):A120.
- 14 Copher R, Cerulli A, Watkins A, Laura Monsalvo M. Treatment patterns and healthcare system burden of managed care patients with suspected pulmonary arterial hypertension in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(5):947-55.
- 15 Said Q, Martin BC, Joish VN, Kreilick C, Mathai SC. The cost to managed care of managing pulmonary hypertension. *J Med Econ*. 2012;15(3):500-8.
- 16 Wilkens H, Grimminger F, Hoepfer M, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med*. 2010 jun;104(6):902-10.
- 17 Narine L, Hague LK, Walker JH, et al. Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2005 dec;21(12):2007-16.
- 18 Einarson TR, Granton JT, Vicente C, Walker J, Engel G, Iskedjian M. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: a Canadian analysis. *Can Respir J*. 2005 nov-dec;12(8):419-25.
- 19 G-standaard. Den Haag: Z-Index. www.z-index.nl/g-standaard. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 20 DBC zorgproducten en tariefapplicatie 2012. Utrecht: Nederlands Zorgautoriteit; 2012. <http://dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/Welkom.aspx>. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 21 Schippers EI. Antwoorden op kamervragen van het Kamerlid Van der Veen (PvdA) over de kosten van bloed. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2012 mrt 26. <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2012/03/26/beantwoording-kamervragen-over-de-kosten-van-bloed.html>. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 22 Medicijnkosten. www.medicijnkosten.nl/default.asp. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 23 Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerde versie 2010. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2010. www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/overige-publicaties/1007-handleiding-voor-kostenonderzoek/1007-handleiding-voor-kostenonderzoek/Handleiding+voor+kostenonderzoek.pdf. Geraadpleegd 2015 mei 20.
- 24 Prijzen toen en nu. Den Haag/Heerten: Centraal Bureau voor de Statistiek. www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/prijzen/cijfers/extra/prijzen-toen-nu.htm. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 25 Rennie maagtabletten. www.beslist.nl/products/gezond_mooi/gezond_mooi_560760_560761/c/merk-251476. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 26 RelaxSan sokken. www.steunkousen.nl/steunkousen/herren-steunkousen/relaxsan-compressiekousen-140-den.html. Geraadpleegd 2014 okt 1.
- 27 O'Callaghan DS, Savale L, Yaici A, et al. Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 jul;12(10):1585-96.
- 28 Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007 aug;30(2):338-44.
- 29 Ben-Yehuda O, Pizzuti D, Brown A, et al. Long-term hepatic safety of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 jul 3;60(1):80-1.
- 30 Vachieri JL, Hoepfer MM, Paruchuru P, Peacock AJ, Sitbon O, Galiè N. Pulmonary arterial hypertension in a contemporary drug registry [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A3288. www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A3288. Geraadpleegd 2015 mei 20.
- 31 Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008 jun 10;117(23):3010-9.
- 32 Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 jun 21;371(9630):2093-100.
- 33 Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:607-19.