

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

Uw brief van
10 januari 2007

Uw kenmerk
Farmatec/ P 2742562

Datum
26 maart 2007

Ons kenmerk
PAK/27012018

Behandeld door
dr. P.K. Cheung, apotheker

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Beoordeling rimonabant (Acomplia®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 januari 2007 heeft uw ministerie het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Acomplia® (rimonabant) 20 mg filmomhulde tablet. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/09 dat als bijlage is toegevoegd.

Rimonabant, een selectieve cannabinoïde-1-receptorantagonist, is geregistreerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van patiënten met obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), of patiënten met overgewicht ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$) in combinatie met risicofactor(en) zoals diabetes type 2 of dislipidemie.

Naast rimonabant zijn er nog twee andere geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van obesitas of overgewicht, dat zijn orlistat en sibutramine. Beide middelen zijn niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH, en na het horen van de belanghebbende veldpartijen adviseert het CVZ u om rimonabant niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Acomplia® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Uitkomsten van de CFH-beoordeling:

Naar het oordeel van de CFH is rimonabant niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan dan ook niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

Rimonabant heeft geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van dieet en lichaamsbeweging bij de behandeling van overgewicht en obesitas. Ondanks de aanwijzingen voor een positieve invloed op het gewicht en de glykemische instelling, is een positief effect op cardiovasculaire en diabetische complicaties en sterfte niet

aangetoond. Tevens ontbreken langetermijn gegevens. Een groot deel van de patiënten staakt de behandeling voortijdig, mede op basis van de bijwerkingen. De commissie ziet geen plaats voor rimonabant bij de behandeling van obesitas.

Verder heeft de commissie geoordeeld dat de doelmatigheid van rimonabant in de farmaco-economische analyse onvoldoende is onderbouwd.

Opname van rimonabant in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Een jaar volledige behandeling met rimonabant kost €924,- per patiënt. Er zijn naar schatting tussen de 2,7 en 3,7 miljoen patiënten die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met rimonabant volgens de geregistreerde indicaties. Afhankelijk van de marktpenetratie leidt dit drie jaar na eventuele opname in het GVS tot respectievelijk 307 (259 - 355), 614 (518 - 711) en 921 (777 - 1066) miljoen euro per jaar aan meerkosten ten laste van het farmaciebudget bij respectievelijk 10, 20 en 30% marktpenetratie.

Reactie veldpartijen

De geconsulteerde veldpartijen zijn verdeeld in hun meningen over het wel of niet opnemen van rimonabant in het verzekerde pakket. De zorgverzekeraars kunnen zich vinden in het voorstel om rimonabant niet op te nemen in het verzekerde pakket. Andere partijen, zoals de fabrikant, voorschrijvers en patiënten, zijn van mening dat rimonabant wel opgenomen moet worden in het verzekerde pakket voor een aantal duidelijk omschreven patiëntenpopulaties van beperkte omvang. Men is van mening dat rimonabant bij deze subgroepen wel degelijk een meerwaarde heeft en een plaats in de behandeling verdient. Tenslotte is de patiëntenvereniging van mening dat obesitas en overgewicht een maatschappelijk probleem is, waarbij naast preventie ook behandeling vanuit de zorgverzekering vergoed zou moeten worden.

Opgemerkt dient te worden dat de diverse veldpartijen onderling van mening verschillen over de vraag welke specifieke subgroepen patiënten voor vergoeding in aanmerking zouden moeten komen.

Overwegingen CVZ

In het kader van de volksgezondheid is het van belang dat risicofactoren voor diabetes mellitus en hart- en vaatziekten, zoals overgewicht en obesitas, worden bestreden. Het CVZ is het eens met de patiëntenvereniging dat niet alleen preventie maar ook behandeling van obesitas belangrijk is. Het feit dat medicamenteuze therapie een belangrijk hulpmiddel kan zijn bij de motivatie om af te vallen is dan ook zeker relevant.

Op basis van wetenschappelijke literatuur en input vanuit patiënten en behandelaren, heeft de CFH geconcludeerd dat rimonabant geen therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dieet en lichaamsbeweging. Tevens ontbreken langetermijn gegevens. Daarnaast is het effect van rimonabant tijdelijk (na het stoppen verdwijnt het mogelijk toegevoegde effect op het lichaamsgewicht weer), en staakt een zeer substantieel deel van de gebruikers de behandeling voortijdig vanwege (ernstige) bijwerkingen. Voor de specifieke subgroepen patiënten waar de commentaren van partijen zich op richten zijn er weliswaar aanwijzingen voor een mogelijk positieve invloed, maar ook hierbij is voorsnog onvoldoende onderbouwd dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde.

Het is voorsnog niet aangetoond dat obesitas patiënten met diabetes mellitus type 2 of dislipidemie die niet goed zijn gereguleerd, ondanks een optimale behandeling met daarvoor geregistreerde geneesmiddelen, de beoogde behandelresultaten van regulatie van bloedglucose en lipiden, wel zullen bereiken door het inzetten van rimonabant. Eerder hebben de Europese registratieautoriteiten al aangegeven dat voor zowel de indicatie diabetes mellitus type 2 als de indicatie dislipidemie, er onvoldoende onderbouwing met klinische gegevens bestaat om rimonabant hiervoor te registreren. Daarnaast is de doelmatigheid onvoldoende onderbouwd, en leidt opname van rimonabant in het verzekerde pakket tot substantiële meerkosten.

3/PAK/27012018

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u om rimonabant niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Acomplia® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

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

Rapport

CFH-rapport 07/09

rimonabant (Acomplia®)

Op 26 maart 2007 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

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

Volgnummer

27015177

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 50

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	rimonabant (Acomplia®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.7.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.b.	Conclusie beoordeling doelmatigheid
3	2.c.	Conclusie kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 januari 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Acomplia®
3. FarmacoEconomisch rapport Acomplia®
4. Kostenconsequentieraming Acomplia®

1. Inleiding

In de brief van 10 januari 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over rimonabant (Acomplia®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. rimonabant (Acomplia®)

Tablet, omhuld 20 mg.

Als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), of patiënten met overgewicht (BMI > 27 kg/m²) in combinatie met risicofactor(en), zoals diabetes type 2 of dislipidemie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor rimonabant 20 mg op te nemen op bijlage 1b voor patiënten met overgewicht of obesitas (BMI > 27 kg/m² of een middelomtrek voor mannen > 102 cm en vrouwen > 88 cm) in combinatie met diabetes mellitus type 2 met een HbA1c boven de streefwaarde (HbA1c $> 7\%$) in aanvulling op metformine of een sulfonylureumderivaat, óf familiale gecombineerde hyperlipidemie met een noodzaak tot het reguleren van het cardiometabole risico in aanvulling op statinen.

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 beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid komen orlistat (Xenical) en sibutramine (Reductil) in aanmerking. Deze middelen zijn eveneens geregistreerd voor de behandeling van obesitas of overgewicht met daarmee gepaard gaande risicofactoren in combinatie met een matig hypocalorisch dieet. Deze middelen zijn echter niet opgenomen in het GVS. Binnen het GVS komen geen geneesmiddelen voor met een gelijksoortig indicatiegebied.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

**Samenstelling
Geregistreerde
indicatie**

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

**Gelijke
toedieningsweg**

**Bestemd voor
dezelfde**

**leeftijdscategorie
Klinische relevante
verschillen in**

Niet van toepassing.

Niet van toepassing.

Niet van toepassing.

Niet van toepassing.

eigenschappen

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Rimonabant is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Rimonabant is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS rimonabant op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde ten opzichte van het totale beschikbare therapeutische arsenaal, ongeacht of het wordt vergoed of niet.

2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling

Rimonabant is een gewichtsreducerend middel met een nieuw werkingsmechanisme. Het is een selectieve cannabinoïde-1 (CB1) receptorantagonist.

Dieet en lichaamsbeweging zijn de belangrijkste pijlers van de behandeling van overgewicht en obesitas. Indien hiermee onvoldoende resultaat wordt behaald, kunnen geneesmiddelen mogelijk een rol spelen. De werkzaamheid van deze gewichtsreducerende middelen is echter bescheiden. Onder optimale begeleiding is na een jaar rimonabant gebruik ten opzichte van placebo sprake van een gemiddelde daling van het lichaamsgewicht met circa 5 kg (ca. 5%). Deze daling is vergelijkbaar met die welke wordt bereikt met sibutramine en meer dan die met orlistat. Daarnaast wordt bij gebruik van rimonabant een gunstige beïnvloeding van een aantal cardiovasculaire risicofactoren waargenomen zoals een stijging van het HDL-cholesterol en daling triglyceridegehalte, afname van de taille-omtrek. Tevens treedt bij patiënten met diabetes mellitus type 2 als toevoeging aan een monotherapie met metformine of een sulfonylureumderivaat een HbA1c daling met 0.7% ten opzichte van placebo op. Bij patiënten met diabetes mellitus 2 is een daling van het gewicht en een verbetering van de glykemische instelling potentieel positief. Onduidelijk is echter in hoeverre in het onderzoek de behandeling met de orale bloedglucoseverlagende middelen optimaal was.

Met rimonabant lijken de verbeteringen van diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekte groter dan die welke worden bereikt met sibutramine en orlistat. Het betreft hier echter secundair gemeten eindpunten. Bovendien zijn er effectieve geneesmiddelen beschikbaar die een gunstig effect hebben op de lipiden en glucosetofwisseling en waarvan is aangetoond dat zij het risico van (nieuwe manifestaties) van hart- en vaatziekten, diabetische complicaties en sterfte verkleinen. Daarentegen is voor gewichtsreducerende middelen zoals rimonabant niet vastgesteld dat zij een positief effect hebben op diabetische of cardiovasculaire complicaties en mortaliteit.

Ongeveer 40-50% van de patiënten met rimonabant staakt de therapie voortijdig; deze stoppercentages zijn overigens gebruikelijk in onderzoeken met patiënten met obesitas, maar bemoeilijken de interpretatie van de uitkomsten. De veiligheid en werkzaamheid van rimonabant zijn niet langer dan twee jaar onderzocht.

Na staken van de behandeling gaat de gewichtsreductie grotendeels verloren. Bij rimonabant leiden de depressieve stoornissen het meest tot staken van de behandeling, bij orlistat de bijwerkingen op het maagdarmkanaal en bij sibutramine de cardiovasculaire bijwerkingen (tachycardie). De Commissie heeft al eerder geconcludeerd dat orlistat en sibutramine geen therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van dieet en lichaamsbeweging. Zij ziet geen plaats voor orlistat, omdat de gewichtsreductie zeer beperkt is (<5%). Voor sibutramine is ook geen plaats bij de behandeling van obesitas, omdat het middel maar één jaar mag worden toegepast en na het stoppen van de therapie het gewicht weer toeneemt.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

De commissie acht de therapeutische waarde van rimonabant vergelijkbaar met die van sibutramine. Overigens heeft de commissie al eerder geconcludeerd dat er geen plaats is voor sibutramine bij de behandeling van obesitas.

Rimonabant heeft geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van dieet en lichaamsbeweging. Een positief effect op cardiovasculaire en diabetische complicaties en sterfte is niet aangetoond. Tevens ontbreken langetermijn gegevens. Een groot deel van de patiënten staakt de behandeling voortijdig, mede op basis van de bijwerkingen. Ondanks de aanwijzingen voor een positieve invloed op het gewicht en de glykemische instelling, is ook bij de subgroep van patiënten met overgewicht en diabetes mellitus type 2 de therapeutische meerwaarde vooralsnog niet aangetoond. De Commissie ziet dan ook geen plaats voor rimonabant.

2.b. Conclusie beoordeling doelmatigheid

De doelmatigheid van rimonabant is in onderhavige farmaco-economische analyse onvoldoende onderbouwd. Reden hiervoor is dat geen vergelijking gemaakt is met orlistat of sibutramine. De schatting van de doelmatigheid is correct uitgevoerd, wat wil zeggen dat de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen op correcte wijze verzameld en tegen elkaar afgezet zijn. De kosten van behandeling met rimonabant zijn aanzienlijk.

2.c. Conclusie kostenconsequentieraming

De naam van rimonabant in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Een jaar volledige behandeling met rimonabant kost € 924,- (inclusief receptregelvergoeding, claw-back en BTW) per patiënt per jaar. De gemiddelde kosten per dag bedragen € 2,64. Er zijn naar

schatting tussen de 2,7 en 3,7 miljoen patiënten die potentieel voor behandeling met rimonabant volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen. Aangezien het moeilijk is te voorspellen hoeveel van deze mensen ook daadwerkelijk met rimonabant behandeld zullen gaan worden zijn in deze kostenconsequentieraming drie scenario's ten aanzien van de marktpenetratie doorgerekend, namelijk 10, 20 en 30%. Dit resulteert drie jaar na eventuele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in respectievelijk 307 (259 - 355), 614 (518 - 711) en 921 (777 - 1066) miljoen euro per jaar aan meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Eventueel gebruik buiten de geregistreerde indicatie, bijvoorbeeld bij cosmetisch overgewicht of als hulp bij het stoppen met roken, is niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen. In deze raming is uitgegaan van 100% therapietrouw, in de praktijk zal de therapietrouw echter lager liggen waardoor de meerkosten wat lager zullen uitvallen dan hier gepresenteerd.

3. Conclusie

Rimonabant is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A. Rimonabant heeft geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van dieet en lichaamsbeweging bij de behandeling van overgewicht/obesitas. Een positief effect op cardiovasculaire en diabetische complicaties en sterfte is niet aangetoond. Tevens ontbreken langetermijn gegevens. Een groot deel van de patiënten staakt de behandeling voortijdig, mede op basis van de bijwerkingen. Ondanks de aanwijzingen voor een positieve invloed op het gewicht en de glykemische instelling, is ook bij de subgroep van patiënten met overgewicht en diabetes mellitus type 2 de therapeutische meerwaarde vooralsnog niet aangetoond. De Commissie ziet dan ook geen plaats voor rimonabant. De doelmatigheid van rimonabant is in de farmaco-economische analyse onvoldoende onderbouwd. Opname van rimonabant in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmaco Economisch rapport rimonabant (Acomplia®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rimonabant (Acomplia®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vergelijkende behandeling In de farmaco-economische evaluatie wordt behandeling van patiënten met overgewicht/obesitas met rimonabant als aanvulling op een hypocalorisch dieet en beweging vergeleken met alleen dieet en beweging. In de analyse worden twee (hoofd)groepen patiënten onderscheiden: 1) patiënten met overgewicht/obesitas en diabetes mellitus type 2; 2) patiënten met overgewicht/obesitas en dyslipidemie ; 3) patiënten met overgewicht/obesitas.
Voor een goede plaatsbepaling van de doelmatigheid van rimonabant ten opzichte van andere geneesmiddelen voor gewichtsreductie is een vergelijking met orlistat en sibutramine noodzakelijk.

Effecten Het verschil in effecten tussen de te vergelijken behandelingen bij de drie groepen patiënten is klein 0,037 QALY.

Kosten Vergelijking van de drie groepen patiënten laat zien dat de kosten van behandeling met rimonabant significant hoger zijn.

Doelmatigheid De farmaco-economische evaluatie laat zien dat behandeling met rimonabant in alle drie patiëntgroepen significant hogere kosten heeft en kleine incrementele effecten genereert.

Eindconclusie De doelmatigheid van rimonabant is in onderhavige farmaco-economische analyse onvoldoende onderbouwd. Reden hiervoor is dat geen vergelijking gemaakt is met orlistat of sibutramine. De schatting van de doelmatigheid is correct uitgevoerd, wat wil zeggen dat de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen op correcte wijze verzameld en tegen elkaar afgezet zijn. De kosten van behandeling met rimonabant zijn aanzienlijk.

2. Inleiding

Rimonabant is een selectieve cannabooïde receptor antagonist. Rimonabant is geïndiceerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van patiënten met obesitas (BMI = 30 kg/m²), of patiënten met overgewicht (BMI > 27 kg/m²) in combinatie met risicofactor(en), als diabetes type 2 of dyslipidemie. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor patiënten met overgewicht of obesitas (BMI > 27 kg/m² of middelomtrek voor mannen > 102 cm en vrouwen > 88 cm) in combinatie met:

- diabetes mellitus type 2 met een HbA1c boven de streefwaarde (Hb1Ac > 7%) ondanks gebruik van metformine of een sulfonylureum-derivaat
- of
- familiale gecombineerde hyperlipidemie met een noodzaak tot het reguleren van het cardiometabole risico in aanvulling op statinen.

De behandeling is gericht op het reduceren van het voorkomen van micro- en macrovasculaire complicaties gerelateerd aan diabetes en dislipidemie. De fabrikant meent op basis van de base-case analyse en uitkomsten, dat behandeling met rimonabant zowel bij patiënten met overgewicht/obesitas in combinatie met diabetes mellitus type 2 als in combinatie met dyslipidemie als een kosteneffectieve strategie kan worden beschouwd.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

In de analyse is behandeling van patiënten met rimonabant als aanvulling op een hypocalorisch dieet en beweging vergeleken met alleen het dieet en beweging. De CFH acht het wenselijk dat behandeling van patiënten met rimonabant vergeleken wordt met orlistat en sibutramine. Zie het farmacotherapeutische rapport voor een nadere onderbouwing hiervan.

Voor de twee groepen patiënten die in de inleiding genoemd zijn de volgende vergelijkingen gemaakt:

1. Patiënten met overgewicht/obesitas (BMI > 27) met diabetes mellitus type 2 (HbA1c waarde van 6,5% - 10%).
 - rimonabant en één bloedglucoseverlagend geneesmiddel (metformine of een sulfonylureum-derivaat)
 - wordt vergeleken met een behandeling met één orale glucoseverlagend geneesmiddel (metformine of een sulfonylureum-derivaat) en een hypocalorisch dieet en beweging;
 - wordt indirect vergeleken met een behandeling met een sulfonylureum-derivaat in aanvulling op een oraal glucoseverlagend geneesmiddel (metformine) en een hypocalorisch dieet en beweging na monotherapie met metformineof
 - behandeling met pioglitazon in aanvulling op één oraal glucoseverlagend geneesmiddel (metformine of een sulfonylureum-derivaat). Behandeling met pioglitazon is de standaard behandeling voor patiënten met coronair hartfalen na monotherapie met metformine.
2. Patiënten met obesitas (BMI > 27) en dyslipidemie
 - rimonabant
 - wordt vergeleken met alleen een hypocalorisch dieet en beweging
3. Patiënten met obesitas (BMI tussen 27 - 40)
 - rimonabant
 - wordt vergeleken met alleen een hypocalorisch dieet en beweging

3.b. Studiepopulatie

Het model waarop de farmaco-economische evaluatie gebaseerd is maakt gebruik van de onderzoekspopulaties van drie fase III onderzoeken RIO-trials (Rimonabant In Obesitas). De patiëntenkarakteristieken voor de patiënten met overgewicht/obesitas en diabetes mellitus type 2 zijn afkomstig uit het RIO-Diabetes onderzoek¹. De patiëntenkarakteristieken voor de patiënten met overgewicht/obesitas en dyslipidemie zijn afkomstig uit het RIO-Lipids onderzoek². De patiëntenkarakteristieken voor de patiënten met overgewicht/obesitas zijn afkomstig uit het RIO-Europe onderzoek³. Voor de gemiddelde leeftijd van een diabetes patiënt is in de base-case analyse gerekend met de gemiddelde leeftijd uit het RIO onderzoek (56 jaar).

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen⁴ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant geeft aan de analyse vanuit een beperkt maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. De directe kosten buiten de gezondheidszorg zijn niet in de analyse meegenomen.

3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken

behandelingen. De fabrikant hanteert een tijdshorizon die overeenkomt met de rest van de levensduur van de patiënten. De CFH acht dit een juiste keuze om de invloed van gebruik van het geneesmiddel op het voorkómen van micro- en macro vasculaire complicaties vast te kunnen stellen.

3.e. Modelling

Er wordt gebruik gemaakt van een 'life-long state transition' (Markov) model om het gehele behandelingstraject in de analyse te kunnen betrekken, gebruikmakend van gegevens afkomstig uit uiteenlopende buitenlandse bronnen. Zie paragrafen 4.b. en 4.c. voor een beschrijving van deze bronnen. In paragraaf 4.d. is de structuur van het model beschreven.

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. Zowel een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) is uitgevoerd.

4.b. Effectparameters

Voor de KEA is de gebruikte effectparameter 'het aantal gewonnen levensjaren' waarbij de kosteneffectiviteit wordt uitgedrukt als incrementele kosten per levensjaar. Voor de KUA is de gebruikte effectparameter het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

Utiliteiten voor patiënten zonder cardiovasculaire aandoeningen zijn afkomstig uit metingen uitgevoerd in de eerste lijn. Van deze patiënten had een klein deel diabetes mellitus type 2. Ook voor het hebben van overgewicht heeft de fabrikant utiliteiten berekend op basis van de HODaR dataset. Uit het databestand zijn voor alle individuen met een BMI = 27 gegevens over het BMI, de leeftijd, geslacht en diabetes verzameld. Gebruik makend van een lineair model bestaande uit deze variabelen is de fabrikant gekomen tot een afname van 0,014 in utiliteit bij een stijging van het BMI met 1 punt. De fabrikant geeft aan dat er geen Nederlandse utiliteits gegevens beschikbaar zijn. Om deze reden is in het model gebruik gemaakt van utiliteits gegevens uit de UK. Uitgegaan wordt van de HODaR dataset zoals beschreven door Currie⁵ waarin door middel van de EQ-5D utiliteiten verzameld zijn bij mannelijke patiënten met en zonder diabetes die voor het eerst voor een cardiovasculaire aandoening in het ziekenhuis zijn opgenomen (of de polikliniek bezoeken). Op verzoek van de CFH heeft de fabrikant een beschrijving gegeven van de utiliteiten voor vrouwen en voor patiënten met dyslipidemie. Echter, in het vergoedingsdossier wordt geen inzicht gegeven in welke utiliteiten patiënten in het model hebben die nog geen cardiovasculaire aandoening of event hebben (zie de vier gezondheidstoestanden aan de rechterzijde in figuur 1).

Voor het berekenen van de kosten-effectiviteit heeft de fabrikant de effecten verdisconteerd met 1.5%.

4.c. Kosten

De fabrikant heeft in de analyse alle directe kosten binnen de gezondheidszorg meegenomen. De directe kosten buiten de gezondheidszorg zijn niet meegenomen omdat deze volgens de fabrikant geen grote invloed hebben op de totale kosten. De kosten zijn afkomstig uit de literatuur, de Landelijke Medische Registratie en NHG-standaarden. Voor het berekenen van de kosteneffectiviteit heeft de fabrikant de kosten verdisconteerd met 4%. Voor het toekennen van kosten aan volumina is zoveel mogelijk gebruik gemaakt van kostprijzen. Indien deze niet beschikbaar waren is gebruik gemaakt van tarieven. Kostprijzen en tarieven zijn afkomstig van de Handleiding Kostenonderzoek⁶ en de NZa.

Directe medische kosten

- *Kosten van behandeling van cardiovasculaire complicaties (acuut en follow-up):* In tabel 15 van het dossier presenteert de fabrikant de kosten van behandeling van acute cardiovasculaire complicaties en de kosten van vervolgbehandeling. Echter, bij de kosten

van vervolgbehandeling worden de kosten van de behandeling van diabetes en die van een cardiovasculaire complicatie genoemd. De kosten van behandeling van dyslipidemie ontbreken. De kosten van behandeling zijn gebaseerd op kosten in de algemene populatie. De fabrikant stelt dat te verwachten is dat de kosten van een dergelijk complicatie hoger zijn in patiënten met diabetes. In een scenario analyse worden de kosten van behandeling van een acute en chronische complicatie vermenigvuldigd met 1,59. Deze aanname is gebaseerd op een artikel van Nichols⁷. Dit artikel richt zich op de invloed van diabetes op de kosten van behandeling van dergelijke complicaties.

- *Kosten van geneesmiddelen.* Tabel 14 geeft de kosten van geneesmiddelen weer. In de tabel staan geen statinen weergegeven aangezien de fabrikant ervan uit gaat dat het gebruik van deze middelen in de te vergelijken behandelgroepen gelijk is. De kosten van het gebruik van deze geneesmiddelen zijn daarom niet meegenomen in de analyse.
- *Kosten van bijwerkingen.* Alleen de directe kosten ten gevolge van de meest voorkomende bijwerkingen van het gebruik van rimonabant zijn in de analyse meegenomen. Aangenomen is dat het zorggebruik als gevolg van bijwerkingen gelijk is aan het Verenigd Koninkrijk. Voor de kosten van behandeling van de bijwerkingen is per bijwerking uitgegaan van ten minste één bezoek aan de huisarts, kosten van de behandeling en eventuele kosten verbonden aan het verstrekken van de behandeling (bijv. receptregelvergoeding). Wanneer meerdere behandelingen mogelijk zijn is het gewogen gemiddelde van de kosten van deze behandelingen meegenomen in de analyse.

Indirecte kosten

De indirecte kosten buiten de gezondheidszorg heeft de fabrikant in overeenstemming met de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek berekend volgens de frictiekosten methode. Voor het aantal dagen ziekteverzuim heeft de fabrikant gebruik gemaakt van de Landelijke Medische Registratie. Deze bron is gebruikt als het minimum aantal dagen verzuim. De fabrikant geeft aan dat de verzuimduur langer is dan de frictieperiode van 22 weken. De indirecte kosten zijn daarom alleen berekend voor deze periode. Echter, in het elektronische model is het aantal dagen ziekteverzuim niet terug te vinden. De CFH kan op basis van de beschikbare gegevens niet nagaan of de schatting van de verzuimduur realistisch is.

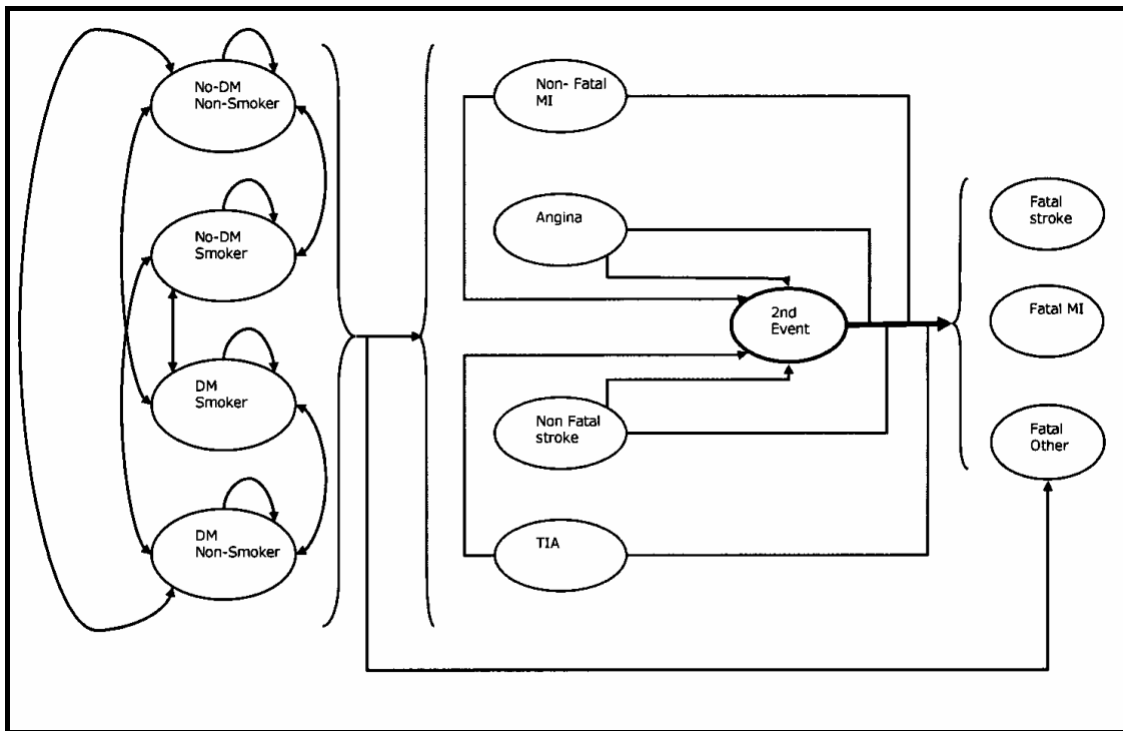
Niet alle kosten zijn meegenomen in de analyses:

De kosten van mantelzorg zijn niet in de analyse meegenomen aangezien de fabrikant geen schatting kon maken van het aantal uren mantelzorg.

De kosten omtrent dieet en beweging ("lifestyle counseling") zijn buiten beschouwing gelaten aangezien deze gelijk worden geacht in beide groepen.

4.d. Methode modellering

Het model beschrijft de medische evolutie van een cohort. Het model richt zich op gewichtsverlies en de gevolgen hiervan voor verschillende klinische uitkomsten zoals cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen. De structuur van het model wordt beschreven aan de hand van figuur 1. Het model is opgebouwd uit cycli van één maand. Iedere maand hebben de patiënten in het model kans op vasculaire complicaties die fataal kunnen zijn. Daarnaast kunnen patiënten diabetes ontwikkelen. Aangenomen wordt dat een patiënt slechts één cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicatie per cyclus kan krijgen. Een onderbouwing hiervoor ontbreekt. Het is mogelijk dat een patiënt in werkelijkheid meerdere complicaties per maand krijgt. Daarnaast wordt aangenomen dat iedere complicatie aan het einde van de maand plaatsvindt. De fabrikant realiseert zich dat een patiënt in werkelijkheid meerdere complicaties per maand kan krijgen. Echter, gezien de kans op een tweede complicatie binnen één maand en de keuze voor de duur van de cycli van één maand komt de situatie redelijk overeen met de werkelijkheid. In het model wordt uitgegaan van een duur van de behandeling van 1 jaar. De afname van het effect na de behandeling is op 0 gezet wat inhoudt dat het effect van de behandeling na stoppen hiervan direct verdwijnt. In de base-case analyse wordt uitgegaan van een normale verdeling van de onzekerheid rondom utiliteiten, volumina en kosten. De duur van de behandeling in alle behandelarmen is 1 jaar. Echter, omdat patiënten met diabetes mellitus type 2 of dyslipidemie langer dan een jaar behandeld moeten worden is een behandelduur van 5 jaar in een scenario analyse bekeken.



Figuur 1. Schematisch overzicht van het RAINBOW model

Inputparameters

- ‡ De populatie in het model wordt getypeerd aan de hand van een aantal risicofactoren: lipide-niveau, bloeddruk, roken, HbA1c, leeftijd, geslacht, BMI en andere klinische karakteristieken (zie appendix A p. 10 tabel 1).
- ‡ De werkzaamheid van rimonabant op verschillende risicofactoren zijn voor de patiënten met overgewicht/obesitas en diabetes gebaseerd op de RIO diabetes studie en drie gepubliceerde studies⁸⁻¹⁰.
- ‡ Voor het effect van rimonabant op deze risicofactoren bij patiënten met overgewicht/obesitas en dyslipidemie (zie tabel 7, p. 26) komen de gemiddelde veranderingen in de risicofactoren overeen met de resultaten van de RIO-Lipids studie.
- ‡ Voor de duur van de behandeling gaat de fabrikant uit van 1 jaar aangezien dit overeenkomt met de duur van de behandeling in de RIO-Diabetes, Rio-Lipids en RIO-Europe studie. In een scenario analyse wordt het effect van 5 jaar behandelen bekeken, waarbij aangenomen wordt dat het effect van de behandelingen over 5 jaar constant is. Een onderbouwing voor deze aanname ontbreekt wegens gebrek aan gegevens over de effectiviteit gedurende 5 jaar behandelen.
- ‡ De kansen op cardiovasculaire complicaties zijn gebaseerd op het SCORE project¹¹. In dit project is een grote hoeveelheid data uit 12 Europese landen met betrekking tot cardiovasculaire complicaties geanalyseerd. Het risico op een complicatie wordt gevormd door het gemiddelde niveau van cardiovasculaire risicofactoren aan het begin van iedere cyclus en de aan- of afwezigheid van diabetes.
- ‡ Voor het verwerken van de relatie tussen BMI en coronaire vasculaire aandoeningen in het model zijn de 'life-time' risicoschattingen gepubliceerd in het artikel van Thompson et al¹² in het model meegenomen. De invloed van roken op het risico op cardiovasculaire complicaties is meegenomen in het model. Hierbij is geen rekening gehouden met de mogelijke invloed van rimonabant op het stoppen met roken.
- ‡ Op basis van publicaties van Conroy¹¹ en Idris¹³ wordt aangenomen dat diabetes het risico op cardiovasculaire complicaties verdubbelt voor mannen en verviervoudigt voor vrouwen.
- ‡ Op basis van gegevens uit Saskatchewan (Canada) is het risico berekend op een tweede complicatie na een niet fatale eerste complicatie.
- ‡ Voor het risico van overgewicht op het ontwikkelen van diabetes mellitus is in het model uitgegaan van gegevens uit de San Antonio Heart Study¹⁴. In dit onderzoek zijn 3.004 personen van 24-64 jaar gevolgd en is gekeken naar de invloed van geslacht, leeftijd, fasting plasma glucose, BMI, bloeddruk en familiegeschiedenis ten aanzien van diabetes.

- | Kans op overlijden door overige oorzaken zijn gebaseerd op cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (2004).
- | In de base-case analyse wordt uitgegaan van een toename van 2 kilo als gevolg van behandeling van diabetes mellitus type 2 met een sulfonyleureum-derivaat
- | behandeling met een sulfonyleureum-derivaat kan resulteren in een verlaging van het HbA1c met 0,6 – 1,6%. In het model is daarom gerekend met een verlaging van 0,5% in de base-case analyse

Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. De fabrikant vermeldt dat het model gevalideerd is door 2 experts. Het achtergrondrisico op cardiovasculaire complicaties als functie van een bepaald risicoprofiel is gebaseerd op gepubliceerde epidemiologische risicovergelijkingen en andere gegevens verkregen uit observationele studies in de dagelijkse praktijk. Dit garandeert de externe validiteit van het model. De interne validiteit van het model is geborgd door het effect van rimonabant op het optreden van bovengenoemde complicaties te berekenen door de effecten van rimonabant uit gerandomiseerde dubbel blinde klinische studies te gebruiken in epidemiologische vergelijkingen.

De CFH vindt het model op basis waarvan de doelmatigheid van rimonabant onderbouwd wordt niet transparant en inzichtelijk beschreven in het vergoedingsdossier.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste. Om inzicht in de eerste vorm van onzekerheid te verschaffen heeft de fabrikant enkele scenario analyses en een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd.

Scenario analyses

De tijdshorizon is in een scenario analyses gevarieerd met 1, 5 en 10 jaar. De volgende scenario analyses zijn uitgevoerd:

- analyse waarin de effecten en kosten onverdisconteerd zijn weergegeven.
- analyse waarin de indirecte kosten zijn meegenomen
- kosten van een acuut en chronisch cardiovasculair complicatie zijn verhoogd met 1,59
- de invloed van een hoger HbA1c 10% in plaats van 7,5% is onderzocht weergegeven
- gerekend met de gemiddelde leeftijd uit de IPCI database (63 jaar).
- uitgegaan van de patiëntkarakteristieken van het ZODIAC-2 onderzoek om beter aan te sluiten bij de Nederlandse diabetespopulatie
- behandeling van DM type 2 met een sulfonyleureum-derivaat resulteert in een toename in gewicht 5 kilo.
- verlaging van 1,5% van het HbA1c als gevolg van behandeling met een sulfonyleureum-derivaat
- verlaging van de HDL waarde van 1,1 naar 0,9 mmol/l

Probabilistische gevoeligheidsanalyse

Alle variabelen die verband houden met het effect van de behandeling zijn gelijktijdig gevarieerd. De waarden van de verschillende variabelen die in de analyse meegenomen zijn is afhankelijk van de verdeling die aan een variabele toegekend is. De fabrikant heeft gebruik gemaakt van meerdere typen verdelingen. De resultaten van de gevoeligheidsanalyse worden gepresenteerd in cost-effectiveness planes en acceptability curven.

5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

5.a. Rimonabant bij patiënten met overgewicht/obesitas en DM2

Tabel 1. Gemiddelde (verdisconteerde) totale en incrementele effecten en kosten voor patiënten met overgewicht/obesitas en diabetes mellitus type 2. (Analysen inclusief indirecte kosten buiten de gezondheidszorg in euro's voor 2006)

	Gewonnen levensjaren	QALY	Kosten
Rimonabant	18.41	13.55	€ 19.753
Standaard behandeling	18.39	13.51	€ 19.032
Sulfonylureum-derivaat	18.40	13.51	€ 19.099
Pioglitazon	18.40	13.51	€ 19.491
Rimonabant vs standaardbehandeling	0.020	0.035	€ 721
Rimonabant versus Sulfonylureum-derivaat	0.009	0.037	€ 654
Rimonabant versus pioglitazon	0.002	0.034	€ 262

Het verschil in effecten tussen de te vergelijken behandelingen is gering. Wat betreft de directe kosten binnen de gezondheidszorg laat de analyse zien dat de kosten van behandeling met rimonabant het hoogste zijn gevolgd door de groep die pioglitazon krijgt en de groep die een SU slikt. De groep die alleen een dieet volgt en meer beweegt (standaardbehandeling) genereert de minste kosten.

Tabel 2 Incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en kosten per gewonnen QALY (IKUR).

	Standaard behandeling (dieet + bewegen)	Sulfonylureum- derivaat	Pioglitazon
Kosten/QALY rimonabant t.o.v. vergelijking	€ 20.926 (17.137 – 24.916)	€ 17.774 (11.649 – 22.335)	€ 7.607 (3.251-11.934)
Kosten/gewonnen levensjaar rimonabant t.o.v. vergelijking	€ 37.859 (31.435 – 43.865)	€ 69.461 (36.809 – 189.003)	€ 128.094 (-666.420 – 769.255)

De fabrikant presenteert de resultaten van de vergelijkingen in een kosten-effectiviteits plane. Alle punten bevinden zich in het noordoost kwadrant hetgeen inhoudt dat behandeling met rimonabant meer effect genereert, maar ook meer kosten. Daarnaast geeft de fabrikant acceptability curven waaruit blijkt dat de kans dat behandeling met rimonabant kosten effectief is bij een drempelwaarde van € 20.000/QALY 37%, 89% en 100% is wanneer vergeleken wordt met respectievelijk de standaardbehandeling, een sulfonylureum-derivaat of pioglitazon.

Alternatieve scenario's:

- Behandelduur van 5 jaar in plaats van 1 jaar resulteert in meer QALY's, meer gewonnen levensjaren en hogere kosten en daarmee in iets lagere kostenutiliteitsratio's (IKURs).
- Een analyse waarin de kosten en effecten niet verdisconteerd worden resulteert in wat lagere IKURs.
- Wanneer de kosten van behandeling van acute en chronische complicaties vermenigvuldigd worden met 1,59 resulteert dit in lagere incrementele kosten en IKURs.
- Wanneer voor de vergelijking met sulfonylureum-derivaat gerekend wordt met een toename van 5 kilo resulteert dit in wat meer QALY's en wat lagere IKURs.
- Uitgaan van een hogere HbA1c bij de start van de behandeling (10% i.p.v. 7,5%) resulteert in een lagere IKUR voor de vergelijking met de standaardbehandeling, maar een hogere IKUR voor de vergelijking met een sulfonylureum-derivaat en pioglitazon.
- Wanneer uitgegaan wordt van een hogere gemiddelde leeftijd (63 i.p.v. 56) resulteerde de analyse in wat meer QALY's en gewonnen levensjaren en lagere IKURs.
- Wanneer voor de patiëntkarakteristieken uitgegaan wordt van de ZODIAC-2 studie genereert de analyse meer QALY's en gewonnen levensjaren, lagere incrementele kosten en een lagere IKUR, met name in vergelijking tot de standaard behandeling en behandeling met een sulfonylureum-derivaat.

- Uitgaan van een tijdshorizon van 1, 5 en 10 jaar in plaats van 'life-time' levert vergelijkbare effecten en kosten als in de base-case analyse, maar hogere IKURs in vergelijking tot behandeling met een sulfonyleureum-derivaat of pioglitazon.

5.b. Rimonabant bij patiënten overgewicht/obesitas en dyslipidemie

Tabel 3. Gemiddelde (verdisconteerde) totale en incrementele effecten en kosten voor patiënten met overgewicht/obesitas en dyslipidemie. (Analysen inclusief indirecte kosten buiten de gezondheidszorg in euro's voor 2006)

	Gewonnen levensjaren	QALY	Kosten
Rimonabant	24.67	19.28	€ 8.258
Standaard behandeling	24.66	19.25	€ 7.561
Rimonabant vs standaardbehandeling	0.009	0.037	€ 697

De analyse laat ook voor deze groep patiënten zien dat het verschil in levensverwachting en QALY's tussen de te vergelijken behandelingen gering is. Eveneens geldt voor deze groep patiënten dat de kosten het hoogste zijn voor patiënten behandeld met rimonabant.

Tabel 4. Incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en kosten per gewonnen QALY (IKUR).

Standaard behandeling (dieet + bewegen)

Kosten/QALY rimonabant t.o.v. vergelijking	€ 18.648 (13.160 – 31.311)
Kosten/gewonnen levensjaar rimonabant t.o.v. vergelijking	€ 79.554 (65.391 – 102.917)

De kosteneffectiviteits plane laat zien dat ook hier alle punten in het noordoost kwadrant liggen. De acceptability curve geeft 61% kans dat behandeling met rimonabant kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling bij een drempelwaarde van € 20.000/QALY.

Alternatieve scenario's:

- Behandelduur van 5 jaar i.p.v. 1 jaar resulteert in meer QALY's, meer gewonnen levensjaren en hogere kosten en daarmee in iets lagere (IKURs).
- Het beter aansluiten bij de populatie patiënten met familiale gecombineerde hyperlipidemie door de baseline waarden van het HDL cholesterol te verlagen resulteert in een afname van de incrementele kosten en een lagere IKUR.
- Een analyse waarin de kosten en effecten niet verdisconteerd worden resulteert in iets lagere kosten en een lagere IKUR.
- Uitgaan van een tijdshorizon van 1, 5 en 10 jaar in plaats van 'life-time' levert minder QALY's en levensjaren op, terwijl de incrementele kosten en de IKUR wat hoger zijn.

5.c. Rimonabant bij patiënten met overgewicht/obesitas

Tabel 5. Gemiddelde (verdisconteerde) totale en incrementele effecten en kosten voor patiënten met overgewicht/obesitas. (Analysen inclusief indirecte kosten buiten de gezondheidszorg in euro's voor 2006)

	Gewonnen levensjaren	QALY	Kosten
Rimonabant	26.89	20.02	€ 6.841
Standaard behandeling	26.88	19.99	€ 6.129
Rimonabant vs standaardbehandeling	0.006	0.032	€ 712

De analyse laat eveneens voor deze laatste groep patiënten zien dat het verschil in levensverwachting en QALY's tussen de te vergelijken behandelingen gering is. Eveneens geldt dat de kosten het hoogste zijn voor patiënten behandeld met rimonabant.

Tabel 6. Incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en kosten per gewonnen QALY (IKUR).

 Standaard behandeling (dieet + bewegen)

Kosten/QALY rimonabant t.o.v. vergelijking	€ 22.538 (15.390 – 35.237)
Kosten/gewonnen levensjaar rimonabant t.o.v. vergelijking	€ 116.325 (94.154 – 141.109)

De kosten-effectiviteits plane geeft hetzelfde beeld als bij de vorige twee vergelijkingen. De acceptability curve geeft 32% kans dat behandeling met rimonabant kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling bij een drempelwaarde van € 20.000/QALY.

Alternatieve scenario's:

- Behandelduur van 5 jaar i.p.v. 1 jaar resulteert in meer QALY's, meer gewonnen levensjaren en hogere kosten en daarmee in iets lagere IKURs.
- Een analyse waarin de kosten en effecten niet verdisconteerd worden resulteert in iets lagere kosten en een lagere IKUR.
- Uitgaan van een tijdshorizon van 1, 5 en 10 jaar in plaats van 'life-time' leverde minder QALY's en levensjaren op, terwijl de incrementele kosten en de IKUR wat hoger zijn.

Algemene conclusie fabrikant

De fabrikant concludeert dat de analyse laat zien dat behandeling van patiënten met overgewicht/obesitas en DM type 2, evenals patiënten met overgewicht/obesitas en dyslipidemie met rimonabant kosteneffectief is.

De behandeling reduceert volgens de fabrikant het voorkómen van micro- en macrovasculaire complicaties gerelateerd aan diabetes en dyslipidemie. De resultaten hiervan worden in het vergoedingsdossier gepresenteerd in tabellen 22 en 23.

5.d. Gevoeligheidsanalyse

De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse worden samen met de resultaten van de alternatieve scenario's gepresenteerd.

De CFH mist een gevoeligheidsanalyse waarin de schatting van de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (aantal dagen ziekteverzuim) gevarieerd wordt.

6. Conclusie

De doelmatigheid van rimonabant is in onderhavige farmaco-economische analyse onvoldoende onderbouwd. Reden hiervoor is dat geen vergelijking gemaakt is met orlistat of sibutramine. De schatting van de doelmatigheid is correct uitgevoerd, wat wil zeggen dat de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen op correcte wijze verzameld en tegen elkaar afgezet zijn. De kosten van behandeling met rimonabant zijn aanzienlijk.

7. Literatuur

1. Scheen Aj, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006; 368(9548): 1660-1672
2. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. NEJM 2005; 353(20): 2121-2134
3. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005; 365(9468): 1389-1397.
4. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006

5. Currie CJ, McEwan P, Burgess J, Peters JR et al. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the health outcomes data repository (HODaR): descriptive analysis from the First 20.000 subjects. *Value in health*. 2005; 8(5): 581-590.
6. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek (geactualiseerde versie 2004) Rotterdam: iMTA; 2004
7. Nichols GA, Brown JB. The impact of cardiovasculair disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar; 25(3): 482-6.
8. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372
9. van Wijk et al. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003; 23; 1744-1749
10. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164; 2097-2104
11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al for the SCORE project group. Estimation of ten years risk of fatal cardiovasculair disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
12. Thompson D, Edelsberg J, Colsitz GA et al. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Int Med* 1999; 159: 2177-83.
13. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract*. January 2006; 60; 48-56.
14. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002; 136: 575-81.

Farmacotherapeutisch rapport rimonabant (Acomplia®) bij de indicatie obesitas

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rimonabant (Acomplia®) tablet, omhuld 20 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met dieet en lichaamsbeweging, alsmede met de overige middelen die zijn geregistreerd voor toepassing bij obesitas of overgewicht met bijkomende risicofactoren: orlistat (Xenical®) en sibutramine (Reductil®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Rimonabant is een selectieve cannabinoïde-1 (CB1) receptorantagonist, geregistreerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), of patiënten met overgewicht (BMI > 27 kg/m²) in combinatie met risicofactor(en), zoals diabetes type 2 of dislipidemie

Dieet en lichaamsbeweging zijn de belangrijkste pijlers van de behandeling van overgewicht en obesitas. Indien hiermee onvoldoende resultaat wordt behaald, kunnen geneesmiddelen mogelijk een rol spelen. De werkzaamheid van deze gewichtsreducerende middelen is bescheiden. Onder optimale begeleiding is na een jaar rimonabant gebruik ten opzichte van placebo sprake van een gemiddelde daling van het lichaamsgewicht met circa 5 kg (ca. 5%). Deze daling is vergelijkbaar met die welke wordt bereikt met sibutramine en meer dan die met orlistat. Daarnaast wordt bij gebruik van rimonabant een gunstige beïnvloeding van een aantal cardiovasculaire risicofactoren waargenomen zoals een stijging van het HDL-cholesterol en daling triglyceridengehalte, afname van de taille-omtrek. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 als toevoeging aan een monotherapie met metformine of een sulfonyleureumderivaat treedt een daling van het HbA1c gehalte op met 0.7% ten opzichte van placebo. Het is echter onduidelijk of de patiënten maximaal waren ingesteld op orale bloedglucoseverlagende middelen.

Met rimonabant lijken de verbeteringen van diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekte groter dan die worden bereikt met sibutramine en orlistat. Het betreft hier echter secundaire eindpunten in de gepubliceerde onderzoeken. Bovendien zijn er effectieve geneesmiddelen beschikbaar die een gunstig effect hebben op de lipiden en glucosestofwisseling en waarvan is aangetoond dat zij het risico van diabetische en cardiovasculaire complicaties en sterfte verkleinen, terwijl een positief effect hierop niet is vastgesteld voor gewichtsreducerende middelen zoals rimonabant. Ca. 40-50% van de patiënten met rimonabant staakt de therapie voortijdig; deze stoppercentages zijn overigens gebruikelijk in onderzoeken met patiënten met obesitas, maar bemoeilijken de interpretatie van de uitkomsten. Na stoppen gaat de gewichtsreductie grotendeels verloren. Bij rimonabant leiden de depressieve stoornissen het meest tot staken van de behandeling, bij orlistat de bijwerkingen op het maagdarmkanaal en bij sibutramine de cardiovasculaire bijwerkingen (tachycardie).

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van obesitas heeft rimonabant een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met sibutramine. Overigens heeft de commissie al eerder geconcludeerd dat er geen plaats is voor sibutramine bij de behandeling van obesitas.

Rimonabant heeft geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van dieet en lichaamsbeweging. Een positief effect op cardiovasculaire en diabetische complicaties en sterfte is niet aangetoond. Tevens ontbreken langetermijn gegevens. Een groot deel van de patiënten staakt de behandeling voortijdig, mede op basis van de bijwerkingen. Ondanks de aanwijzingen voor een positieve invloed op het gewicht en de glykemische instelling is ook bij de subgroep van patiënten met overgewicht en diabetes mellitus type 2 de therapeutische meerwaarde voorsnog niet aangetoond. De Commissie ziet dan ook geen plaats voor rimonabant.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Acomplia®
Samenstelling	Rimonabant. Tablet, omhuld 20 mg.
Geregistreeerde indicatie	Als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m ²), of patiënten met overgewicht (BMI > 27 kg/m ²) in combinatie met risicofactor(en), zoals diabetes type 2 of dislipidemie.
Dosering	<i>Volwassenen:</i> In combinatie met een licht hypocalorisch dieet: eenmaal per dag 20 mg vóór het ontbijt.
Werkingsmechanisme	Selectieve cannabinoïde-1 (CB1) receptorantagonist. Het endocannabinoïde systeem is een fysiologisch systeem dat aanwezig is in de hersenen en perifere weefsels (incl. adipocyten). Het heeft invloed op energiebalans, glucose- en lipidemetabolisme en lichaamsgewicht, en beïnvloedt de opname van voedingsmiddelen.
Bijzonderheden	

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De prevalentie van overgewicht (BMI 25-30 kg/m²) en obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) neemt toe. Gemiddeld heeft 40% van de Nederlanders een te hoog lichaamsgewicht; 10% van de volwassen bevolking lijdt aan obesitas. Bij toenemende BMI stijgt de kans op comorbiditeit, waarbij niet alleen de absolute hoeveelheid vet, maar ook de vetverdeling van belang is. Intra-abdominaal vet geeft meer kans op ziekte dan subcutaan vet dat perifeer, bijvoorbeeld rond de heupen is gelokaliseerd. Meting van de taille-omtrek geeft een indruk van de hoeveelheid intra-abdominaal vet. Bij een taille-omtrek van 94-102 cm bij mannen en 80-88 cm bij vrouwen is het risico ernstig verhoogd.¹

Een van de gevolgen van gewichtstoename is insulineresistentie, waarbij de normale werking van insuline is verstoord. Insulineresistentie speelt een sleutelrol bij de ontwikkeling van het zogenaamde metabool syndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door een cluster van metabole en hemodynamische afwijkingen zoals abdominale obesitas, verhoogde bloeddruk, (licht) verhoogde bloedglucose- en insulineaarden, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden. Deze afwijkingen dragen bij aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekte, diabetes mellitus type 2 en de complicaties daarvan, galstenen en mogelijk sommige vormen van kanker. Er is geen algemeen geaccepteerde definitie van metabool syndroom.^{2 3 4} Het metabool syndroom kan worden beschouwd als een combinatie van afzonderlijke risicofactoren. De meeste mensen met metabool syndroom komen in aanmerking voor het bepalen van het risico van hart- en vaatziekten volgens de criteria zoals beschreven in de CBO standaard cardiovasculair risicomanagement. Indien vervolgens de risicofactoren behandeld worden, leidt dit tot een aanzienlijke daling van het aantal hart- en vaatziekten. Daarom heeft het apart onderscheiden van patiënten met metabool syndroom in het kader van cardiovasculair risicomanagement weinig meerwaarde.^{5 6}

Het is aannemelijk dat de gestegen prevalentie van overgewicht en obesitas moet worden toegeschreven aan een toenemende bewegingsarmoede, in combinatie met een relatieve overconsumptie. Op grond van de beschikbare onderzoeksresultaten biedt een voeding met een lage energiedichtheid, dus met veel groenten, fruit en graanproducten de meeste garantie voor het handhaven van de energiebalans. Voor de preventie van toename van het lichaamsgewicht lijkt dagelijks matige inspanning (tenminste een uur matige lichamelijke activiteit per dag) belangrijker dan een eenmalige piekbelasting. Genetische factoren spelen een rol bij het ontstaan van

overgewicht en obesitas. Toch lijkt de invloed van omgevingsfactoren van doorslaggevende betekenis te zijn.⁷

Bij de beslissing of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling van overgewicht worden de body mass index (BMI) en de vetverdeling betrokken. Volgens een in Nederland voorgestelde behandelingsrichtlijn is bij een BMI van 30 kg/m² of hoger altijd behandeling aangewezen. Personen met een BMI van 25-30 kg/m² komen voor behandeling in aanmerking bij een toegenomen tailleomtrek óf 2 of meer andere risicofactoren.¹

De behandeling van overgewicht en obesitas dient in de meeste gevallen gericht te zijn op een matige gewichtsdeling, circa 10% van het oorspronkelijke gewicht. Daarnaast zijn langdurige handhaving van dit gewichtsverlies en behandeling van de comorbiditeit belangrijke peilers van de behandeling. Prospectieve onderzoeken waarin wordt aangetoond dat matig gewichtsverlies leidt tot minder hart- en vaatziekten en of tot lagere mortaliteit ontbreken voorsnog. Wel werd in een observationeel onderzoek een associatie tussen gewichtsverlies en een verlaging van de totale sterfte waargenomen bij 4970 patiënten met overgewicht en diabetes. Informatie over de methode van gewichtsverlies ontbreekt echter in dit onderzoek.⁸

De basis van de behandeling van overgewicht zijn verantwoorde voedings-, bewegings- en gedragsadviezen. Een multidisciplinaire aanpak door (huis)arts, diëtist, bewegings- en gedragstherapeut heeft hierbij de voorkeur.

In geval van ernstige, morbide obesitas kan chirurgie een behandeloptie zijn.

Bij alle gekozen behandelingsstrategieën blijkt dat het patiënten vaak niet lukt om blijvend gewichtsverlies te realiseren. Overigens is onderzoek naar de effectiviteit van langer durende behandeling om terugval naar het oude gewicht te voorkómen nog nauwelijks gedaan. Gezien de vaak teleurstellende resultaten van behandeling en de grote inspanningen die nodig is om een bepaalde gewichtsvermindering te behouden, wordt in het rapport van de Gezondheidsraad gesteld dat bij het terugdringen van de prevalentie van overgewicht en obesitas de nadruk dient te worden gelegd op preventie.⁷

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de medicamenteuze behandeling van overgewicht/obesitas zijn twee geneesmiddelen geregistreerd: orlistat en sibutramine. Hiermee dient rimonabant te worden vergeleken. Deze middelen worden toegepast in aanvulling op een hypocalorisch dieet en lichaamsbeweging. Orlistat remt selectief de lipases uit de pancreas en de darm en verlaagt de resorptie van vet in de darm. De eetlustremmer sibutramine grijpt aan op het verzadigingsgevoel (via serotonine) en verhoogt de ruststofwisseling (via noradrenaline). Met orlistat wordt een gemiddelde daling van het lichaamsgewicht van circa 3 kg (ca. 3%) bereikt, met sibutramine van 4-5 kg (ca. 5%). Tevens traden bij gebruik van orlistat kleine verbeteringen op in totaal en LDL-cholesterolwaarden, bloeddruk en glykemische controle; het HDL-cholesterolgehalte daalde echter enigszins. Met sibutramine trad een kleine verbetering op in HDL-cholesterol en triglyceridenwaarden, terwijl de bloeddruk enigszins steeg.^{9 10} Met orlistat zijn werkzaamheid en veiligheidsgegevens over vier jaar beschikbaar. De Commissie ziet echter geen plaats voor orlistat, omdat de gewichtsreductie zeer beperkt is (<5%). Voor sibutramine is ook geen plaats bij de behandeling van obesitas, omdat het middel maar één jaar mag worden toegepast en na het stoppen van de therapie het gewicht weer toeneemt.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 8 januari 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: rimonabant, antiobesity drugs, orlistat, sibutramine. Dit heeft geleid tot een aanvulling van het dossier met twee overzichtsartikelen (Kishore et al, Circulation 2006; 114:974-84; Padwal et al, Lancet 2007; 369:71-7).

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van gewichtsverlies; de effectiviteit op het verminderen van morbiditeit en mortaliteit gerelateerd aan overgewicht.

Vergelijkende onderzoeken tussen rimonabant en orlistat of sibutramine ontbreken.

Er zijn vier gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken verricht, waarin rimonabant (5 mg/dag of 20 mg/dag) is vergeleken met placebo: RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America en RIO-Diabetes. In deze onderzoeken werden patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² of een BMI >27 kg/m² met dislipidemie (hoog triglyceride of lage HDL-cholesterol waarden), diabetes mellitus type 2 of hypertensie geïnccludeerd. De patiënten in deze onderzoeken volgden gedurende het onderzoek een restrictief dieet dat was voorgeschreven door een diëtist (mild hypocalorisch dieet: -600 kcal/dag). Daarnaast werd geadviseerd om de lichamelijke activiteit te verhogen. Ongeveer 80% van de onderzoekspopulatie bestond uit vrouwen, 87% van het Kaukasische ras en 9% van het negroïde ras. De belangrijkste resultaten staan in tabel 1 vermeld.

Primair eindpunt in deze onderzoeken vormde de verandering in lichaamsgewicht na 1 jaar behandeling. Secundaire eindpunten waren o.a. de taille-omtrek, HbA1c gehalte, HDL-cholesterol en triglyceridenwaarden en de prevalentie van metabool syndroom.

In de RIO onderzoeken waren belangrijke exclusiecriteria: cardiovasculaire of pulmonaire ziekten, lever- of nierfunctiestoornissen, alsmede neurologische of psychiatrische ziekten; in de RIO-Europe, -Lipids en -North-America onderzoeken tevens aanwezigheid van diabetes mellitus type 1 of 2.

De resultaten in de RIO-onderzoeken werden geanalyseerd in de intention-to-treat populatie volgens het principe "last observation carried forward". Er wordt hierbij aangenomen dat de patiënt na uitval uit het onderzoek geen gewichtsverandering meer ondergaat. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de uitkomsten.

Aangezien 20 mg per dag de geregistreerde dosering is, worden de resultaten met rimonabant 5 mg/dag niet vermeld in dit rapport.

RIO-Europe ¹¹

In dit onderzoek werden 1507 patiënten (met BMI ≥ 30 kg/m² of een BMI >27 kg/m² met dislipidemie en/of hypertensie) gerandomiseerd tot een behandeling met placebo (n=305), 5 mg (n=603) of 20 mg rimonabant (n=599) per dag.

Bij de start van het onderzoek was het gemiddelde lichaamsgewicht 101 kg, had ca. 41% hypertensie, ca. 61% dislipidemie en voldeed ca. 41% aan de definitie van metabool syndroom.

De gewichtsdaling was bij behandeling met rimonabant 20 mg/dag (-6.6 kg [SD 7.2]; p<0.001) significant hoger in vergelijking met behandeling met placebo (-1.8 kg [SD 6.4]). Dit gold eveneens voor de afname van de taille-omvang (-6.5 cm [SD 7.4] vs -2.4 cm [SD 6.9]; p<0.001).

Significant meer patiënten in de rimonabant 20 mg arm dan in de placebo arm behaalde een gewichtsdaling van meer dan 5% (67 vs 31%; p<0,001) of 10% (27 vs 7%; p<0,001).

In de rimonabant 20 mg arm verbeterde de HDL-cholesterolwaarde (+22.3 [SD 0.9] vs +13.4 [SD 1.1]; p<0,001) en triglyceridenwaarde (-6.8 [SD 1.5] vs +8.3 [SD 2.6]; p<0,0001) significant meer dan in de placebo-arm.

Het percentage personen dat voldeed aan de criteria voor metabool syndroom (NCEP-ATPIII) daalde van 41% naar ca. 20% in de rimonabant 20 mg arm en naar ca. 31% in de placebo-arm (significant verschil; $p < 0.001$)

De uitval in het onderzoek was hoog: 61% had een follow-up duur van 1 jaar, 58.4% in de placebogroep, en 60.6% bij toediening van rimonabant 20 mg.

RIO-Lipids ¹²

In dit onderzoek werden 1036 patiënten met BMI 27-40 kg/m² en niet behandelde dislipidemie (nuchtere triglyceridenwaarden: 1.7 – 7.9 mmol/l en/of totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio >5 (voor mannen) of >4.5 (voor vrouwen)) geïncludeerd.

De gewichtsdaaling was bij behandeling met rimonabant 20 mg/dag (-6.9 kg [SD 6.1]; $p < 0.001$) significant hoger dan in vergelijking met placebo (-1.5 kg [SD 5]). Dit gold eveneens voor de afname van de taille-omvang (-7.1 cm [SD 6.8] vs -2.4 cm [SD 5.7]; $p < 0.001$).

Significant meer patiënten in de rimonabant 20 mg arm dan in de placebo arm behaalden een gewichtsdaaling van meer dan 5% (58.4 vs 19.5%; $p < 0,001$) of 10% (32.6 vs 7.2%; $p < 0.001$).

In de rimonabant 20 mg arm verbeterde de HDL-cholesterolwaarde (+19.1% [SD 20.9] vs +11.0% [SD 15.8]; $p < 0,001$) en triglyceridenwaarde (-12.6% [SD 41.2] vs -0.2% [SD 38.7]; $p < 0.001$) significant meer dan in de placeboarm.

Het percentage personen dat voldeed aan de criteria voor metabool syndroom (NCEP-ATPIII) daalde van 54% van de patiënten tot 25.8% in de rimonabant 20 mg arm en 41% in de placeboarm (significant verschil; $p < 0.001$). Dit hing vooral samen met de reductie in taille-omvang en de stijging van de HDL-cholesterolwaarden.

De uitval in het onderzoek was hoog: 62.6% van de patiënten in de placebogroep en 63.9% in de rimonabant 20 mg groep hebben het onderzoek voltooid.

RIO-North America ¹³

In dit onderzoek werden 3045 patiënten (met BMI ≥ 30 kg/m² of een BMI > 27 kg/m² met dislipidemie en/of hypertensie) gerandomiseerd tot een behandeling met placebo of rimonabant in aanvulling op een mild hypocalorisch dieet (-600 kcal/dag).

De gewichtsdaaling was bij behandeling met rimonabant 20 mg/dag (-6,3 kg [SD 0.2]; $p < 0,001$) significant hoger in vergelijking met placebo (-1,6 kg [SD 0.2]). Dit gold eveneens voor de afname van de taille-omvang (-6,1 cm [SD 0,2] vs -2,5 cm [SD 0,3]; $p < 0,001$).

Significant meer patiënten in de rimonabant 20 mg arm dan in de placebo arm behaalden een gewichtsdaaling van meer dan 5% (48.6 vs 20%; OR 4.1 [95%CI: 3.2–5.2]; $p < 0,001$) of 10% (25.2 vs 8.5%; OR 4.0 [95%CI: 2.9–5.5]; $p < 0,001$).

In de rimonabant 20 mg arm verbeterde de HDL-cholesterolwaarde (+12.6 % [SD 0.4] vs +5.4 % [SD 0.7]; $p < 0,001$) en triglyceridenwaarde (-5.3% [SD 1.2] vs 7.9 % [SD 2.0]; $p < 0.001$) significant meer dan in de placeboarm.

De uitval in het onderzoek was hoog: slechts 51% van de patiënten in de placebogroep en 55% in de rimonabant 20 mg groep hebben het onderzoek voltooid.

Na 1 jaar kregen de proefpersonen die gedurende een jaar rimonabant 20 mg/dag ontvingen at random rimonabant 20 mg/dag of een placebo toegewezen. Na twee jaar hadden de patiënten die rimonabant bleven gebruiken een totaal gewichtsverlies van 7.4 (0.4)kg ten opzichte van baseline, terwijl bij patiënten die placebo kregen het eerdere gewichtsverlies nagenoeg ongedaan werd gemaakt. Ook gedurende het tweede jaar gebruik van rimonabant bleef de positieve invloed op de lipiden gehandhaafd.

RIO-Diabetes ¹⁴

In dit onderzoek werden 1054 patiënten met diabetes mellitus type 2, gerandomiseerd tot behandeling met placebo (n=348), rimonabant 5 mg/dag (n=358) of rimonabant 20 mg/dag (n=339) gedurende 1 jaar.

Inclusiecriteria waren een BMI 27-40 kg/m² (gem. gewicht 98 kg), een HbA1c gehalte tussen 6.5 en 10% en een nuchtere bloedglucosegehalte tussen 5.55 en 15.05 mmol/l. De patiënten dienden tevens gedurende minimaal 6 maanden voorafgaande aan het onderzoek te worden behandeld met metformine of sulfonylureumderivaat als monotherapie.

De gewichtsdeling was bij behandeling met rimonabant 20 mg/dag (-5.3 kg [SD 5.2]; p<0.0001) significant hoger in vergelijking met placebo (-1.4 kg [SD 3.6]). Dit gold eveneens voor de afname van de taille-omvang (-5.2 cm [SD 6.1] vs -1.9 cm [SD 5.5]).

Significant meer patiënten in de rimonabant 20 mg arm dan in de placebo arm behaalden een gewichtsdeling van meer dan 5% (49.4 vs 14.5%; p<0,0001) of 10% (16.4 vs 2%; p<0,0001).

In de rimonabant 20 mg/dag arm daalde het HbA1c gehalte met 0,6% [SD 0.8] ten opzichte van een stijging met 0.1% [SD 1.0] in de placeboarm (p<0.0001). Het nuchtere bloedglucosegehalte daalde met 0.64 mmol/l [SD 1.96] in de rimonabant 20 mg/dag arm ten opzichte van een stijging met 0.33 mmol/l [SD 2.32] in de placeboarm.

De uitval in het onderzoek was ook hier hoog: 66.2% had een follow-up duur van 1 jaar.

Tabel 1. Placebo gecontroleerde onderzoeken met rimonabant

Studie, duur	Geneesmiddel	N	Gewicht (kg)	HDL-Cholesterol (% verandering)	Tri-glyceriden	HbA1c (% verandering)
RIO Europe 1 jaar	Rimonabant 20 mg	599	-6.6 ± 7.2	+22.3 ± 0.9	- 6.8 ± 1.5	
	Placebo	305	-1.8 ± 4.6	+13.4 ± 1.1	+8.3 ± 2.6	
RIO-Lipids 1 jaar	Rimonabant 20 mg	346	-6.9 ± 6.1	+19.1 ± 20.9	- 2.6 ± 41.2	
	Placebo	342	-1.5 ± 5	+11.0 ± 15.8	- 0.2 ± 38.7	
RIO-North America 1 jaar (extensie tot 2 jaar, uitkomsten niet in tabel vermeld)	Rimonabant 20 mg	1222	-6.3 ± 0.2	+12.6 ± 0.4	- 5.3 ± 1.2	
	Placebo	607	-1.6 ± 0.2	+ 5.4 ± 0.7	+7.9 ± 0.2	
RIO-diabetes	Rimonabant 20 mg	339	-5.3 ± 5.2	+15.4 ± 17.4	- 9.1 ± 44.3	- 0.6 ± 0.8
	Placebo	348	-1.4 ± 3.6	+ 7.1 ± 13.5	+7.3 ± 43.0	+ 0.1 ± 1.0

Discussie:Gewichtsbeheersing

In de drie onderzoeken die werden uitgevoerd bij niet-diabetische patiënten werden voor rimonabant 20 mg/dag significant hogere gemiddelde gewichtsafnames (6.5 vs 1,6 kg) van baseline tot een jaar aangetoond dan met placebo (verschil -4,9 kg [95%CI: -5.3;-4.4]; p<0,001). Het aantal proefpersonen dat na 1 jaar 5% en 10% van hun baseline-lichaamsgewicht had verloren in de rimonabant 20 mg/dag versus de placeboarm was resp. 50.8% versus 19.7% (verschil 31.1% [95%CI:28%; 34%]) en 27% versus 7.8% (verschil 19.2% [95%CI:17%; 22%]).¹⁵

In het onderzoek met patiënten met diabetes mellitus type 2 werd na een jaar een gemiddeld gewichtsverlies van 5.3 kg aangetoond voor rimonabant 20 mg/dag ten opzichte van een verlies met placebo van 1.4 kg (verschil -3.9 kg [95%CI: -4.6;-3.3]; p<0,001).

Het aantal proefpersonen dat na 1 jaar 5% en 10% van hun baseline-lichaamsgewicht had verloren in de rimonabant 20 mg/dag versus de placeboarm was resp. 49.4% versus 14.5% (verschil 34.9% [95%CI:28%; 41%]) en 16.2% versus 2% (verschil 14.2% [95%CI:10%; 19%]).¹⁸

Het grootste deel van de waargenomen gewichtsafname werd binnen de eerste negen maanden van de behandeling bereikt. Met rimonabant 20 mg/dag werd het gewichtsverlies tot twee jaar effectief gehandhaafd. Het gewichtsverlies was na 2 jaar 5.1 kg voor patiënten die rimonabant 20 mg/dag ontvingen en 1.2 kg met placebo (verschil -3.8 kg; [95%CI:-4.4, -3.3]; p<0,001).

Aanvullende risicofactoren

In de drie onderzoeken die werden uitgevoerd bij niet-diabetische patiënten (incl. patiënten met dislipidemie) werd na 1 jaar een toename van de HDL-cholesterolwaarde en een afname van het triglyceridengehalte waargenomen. In de rimonabant 20 mg/dag arm werd een gemiddelde toename van 16.4% (baseline 1.24 mmol/l) waargenomen vergeleken met een toename van 8.9% voor placebo (baseline 1.21 mmol/l). Het verschil was significant (verschil 7.9% [95%CI: 6.6%, 9.2%]; p<0,001). Ten aanzien van het triglyceridengehalte werd eveneens een significante verbetering in de rimonabant 20 mg/dag arm waargenomen ten opzichte van de placebo arm: afname met 6.9% (baseline 1.62 mmol/l) ten opzichte van 5.8% (baseline 1.65 mmol/l). Een verschil van -13.3% [95%CI: 16.5%, -10.2%]; p<0,001).

Over het algemeen had rimonabant geen significant effect op de concentratie totaal of LDL-cholesterolgehalte.

In het onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met overgewicht of obesitas, die werden behandeld met metformine of een sulfonyleureumderivaat werd een verbetering van het HbA1c gehalte waargenomen. Het absolute verschil na 1 jaar behandeling was -0,6 voor rimonabant 20 mg/dag (baseline 7.2%) en +0.1% met placebo (baseline 7.3%). De verschillen waren statistisch significant: verschil -0.7% [95%CI: -0.80, -0.5]; p<0,001). Uit het onderzoek kan echter niet worden opgemaakt of de onderzochte patiënten optimaal behandeld werden met de orale bloedglucoseverlagende middelen. Bij patiënten met diabetes mellitus 2 is een daling van het gewicht en een verbetering van de glykemische instelling potentieel positief. Tot nu toe is echter niet aangetoond dat toepassing van rimonabant bij deze patiënten leidt tot een daling van langetermijn complicaties. Voor metformine en de sulfonyleureumderivaten is een positief effect hierop wel aangetoond.

De veranderingen van het HDL-cholesterolgehalte en triglyceriden waren overigens vergelijkbaar met die in de niet-diabetische populatie.

Er wordt geschat de waargenomen verbeteringen van het HDL cholesterol en triglyceridengehalte, alsmede van het HbA1c gehalte bij patiënten die rimonabant 20 mg/dag ontvingen ongeveer de helft hoger ligt dan op grond van gewichtsverlies alleen verwacht mag worden.¹⁶

Conclusie:

Onder optimale begeleiding is na een jaar rimonabant gebruik ten opzichte van placebo sprake van een gemiddelde daling van het lichaamsgewicht met circa 5 kg (ca. 5%). Het is onduidelijk of dit klinisch relevant is. Deze daling is vergelijkbaar met die wordt bereikt met sibutramine en meer dan die met orlistat. Daarnaast heeft rimonabant een positieve invloed op een aantal cardiovasculaire risicofactoren, het betreft hier echter secundair gemeten eindpunten. Met rimonabant lijken deze verbeteringen groter dan die worden bereikt met sibutramine en orlistat, maar vergelijkend onderzoek ontbreekt. Het is niet aangetoond dat de toepassing van gewichtsreducerende middelen zoals rimonabant een positief effect op (diabetische) complicaties en mortaliteit heeft. Gerealiseerd dient te worden dat er effectieve geneesmiddelen beschikbaar zijn die een gunstig effect hebben op de lipiden en glucosetofwisseling en waarvan is aangetoond dat zij het risico van (nieuwe manifestaties) van hart- en vaatziekten verkleinen.

Ca. 40-50% van de patiënten met rimonabant staakt de therapie voortijdig; deze stoppercentages zijn overigens gebruikelijk bij onderzoeken met patiënten met obesitas, maar bemoeilijken de interpretatie van de uitkomsten.

4.b. Bijwerkingen

Bij placebogecontroleerde onderzoeken werd de behandeling met rimonabant gestaakt vanwege de bijwerkingen bij circa 16% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot

staken van de behandeling zijn misselijkheid, stemmingsveranderingen, depressieve stoornissen, angst en duizeligheid. Depressieve stoornissen werden gemeld bij circa 3% van de patiënten en waren licht of matig ernstig. Na staken van de behandeling trad herstel op.¹⁸ Overigens werden patiënten met psychiatrische ziekten uitgesloten van de onderzoeken zodat een onderschatting van de potentieel psychiatrische bijwerkingen kan zijn opgetreden.

De meest voorkomende bijwerkingen in de onderzoeken met rimonabant, die bij meer dan 5% van de patiënten optraden, waren: bovenste luchtweginfectie, misselijkheid, diarree, braken, duizeligheid, stemmingsverandering, hypoglykemie, artralgie, moeheid en angst.

Discussie: Orlistat heeft vooral lokale bijwerkingen en hangen samen met een verhoogd vetgehalte van de feces, met name gedurende het eerste behandeljaar: vette, olieachtige ontlasting en meer frequente defecatie zijn het meest voorkomend (bij 15-30%). Daarnaast treedt bij 7%, met name bij het begin van de behandeling faecale incontinentie op.

Bij gebruik van sibutramine zijn tachycardie, slaapstoornissen, misselijkheid, droge mond en obstipatie de meest voorkomende bijwerkingen.

Conclusie: De uitval in de onderzoeken met gewichtsreducerende middelen is hoog, mede door de bijwerkingen. Bij rimonabant leiden de depressieve stoornissen het meest tot staken van de behandeling, bij orlistat de bijwerkingen op het maagdarmkanaal en bij sibutramine de cardiovasculaire bijwerkingen (tachycardie).

4.c. Ervaring

In totaal werden meer dan 6800 patiënten in de fase II en fase III klinische onderzoeken opgenomen. In het RIO-onderzoeksprogramma zijn 2503 patiënten met rimonabant 20 mg behandeld. Rimonabant is sinds juli 2006 gefaseerd op de markt gekomen in Engeland, Ierland, Duitsland en Denemarken.

Discussie: De ervaring met orlistat en sibutramine is voldoende.

Conclusie: De ervaring met rimonabant is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Rimonabant dient niet te worden gebruikt bij ernstige lever- of nierinsufficiëntie, omdat (voldoende) gegevens over de toepassing hierbij ontbreken. Tevens dient rimonabant niet te worden toegepast bij een ongecontroleerde ernstige psychische aandoening zoals een ernstige depressie. Behandeling kan pas worden overwogen als deze psychische aandoening onder controle is. Omdat er beperkt gegevens beschikbaar zijn over patiënten met antidepressieve medicatie in combinatie met rimonabant, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aanbevolen.

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten ouder dan 75 jaar en jonger dan 18 jaar is onvoldoende vastgesteld.

Voorzichtigheid is geboden in combinatie met sterke CYP3A4 remmers, omdat dit de werking van rimonabant kan versterken.

Gegevens over het gebruik tijdens zwangerschap of tijdens lactatie ontbreken.

Patiënten die gedurende de laatste 6 maanden een cardiovasculair voorval (hartinfarct, beroerte enz.) hebben gehad, werden uitgesloten van de onderzoeken met rimonabant. Tevens werden patiënten met psychiatrische ziekten, vooral depressieve stoornissen uitgesloten.

De veiligheid en werkzaamheid van rimonabant zijn niet langer dan 2 jaar onderzocht.

Discussie: Bij gebruik van orlistat wordt aangeraden om dagelijks een multivitamine preparaat in te nemen, vanwege de mogelijke verminderde opname van vetoplosbare vitamines. Daarnaast kan orlistat de absorptie van amiodaron en ciclosporine verminderen. Bij gebruik van orale anticoagulantia dienen de stollingsparameters te worden gecontroleerd.

Omdat sibutramine de bloeddruk en hartslag kan verhogen, wordt monitoring aanbevolen en mag het niet worden gegeven aan patiënten die bekend zijn met cardiovasculaire complicaties.

Gelijktijdig gebruik met centraal werkende geneesmiddelen voor psychiatrische ziekten, voor gewichtsreductie of met tryptofaan voor slaapstoornissen is gecontra-indiceerd.

Met orlistat en sibutramine ontbreekt eveneens ervaring bij kinderen en ouderen, bij lever- en nierfunctiestoornissen en tijdens zwangerschap en lactatie.

Met orlistat zijn werkzaamheid en veiligheidsgegevens over vier jaar beschikbaar. Sibutramine mag maar één jaar mag worden toegepast; gegevens over gebruik langer dan een jaar zijn beperkt.

Conclusie: De toepasbaarheid van de gewichtsreducerende middelen verschilt deels.

4.e. Gebruiksgemak

Rimonabant en sibutramine worden oraal toegediend: 1 tablet/capsule 's ochtends vóór het ontbijt. Orlistat wordt als één capsule direct vóór, tijdens of direct na de maaltijd ingenomen, indien de maaltijd vet bevat.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per 28 dagen
Rimonabant	70 euro per 28 tabletten a 20 mg	20 mg/dag	70 euro
Orlistat	73,28 euro per 84 capsules a 120 mg	Driemaal 120 mg per dag	73,28 euro
Sibutramine	23,63 euro per 28 capsules a 15 mg	15 mg/dag	23,63 euro

5.b. Bijzonderheden

Rimonabant is ook onderzocht in verband met de rol bij stoppen met roken in de STRATUS-trials. De gegevens waren niet eenduidig en de fabrikant heeft de aanvraag voor deze indicatie ingetrokken.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rimonabant

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant geeft aan dat rimonabant voor het gehele geregistreerde indicatiegebied een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van dieet en bewegen en ten opzichte van geneesmiddelen die een gewichtsreducerend effect hebben. De grootste meerwaarde van rimonabant acht de fabrikant voor twee subpopulaties met een aanzienlijk uitgangsrisko op hart- en vaatziekte waarbij abdominale obesitas een belangrijke rol speelt in het ziekteproces. Dit zijn patiënten met diabetes mellitus type 2 en familiale gecombineerde hyperlipidemie. Bij de huidige behandeling van deze twee patiëntengroepen ligt de nadruk op het reguleren van de glucose en/of lipidenhuishouding. Indien de patiënten niet uitkomen met deze standaardbehandeling is het volgens de fabrikant medisch noodzakelijk om naast het reguleren van de glucose- en lipidestofwisseling tevens abdominale obesitas en de daaraan gerelateerde risicofactoren aan te pakken. De grote meerwaarde van rimonabant ligt hierin dat het de abdominale obesitas vermindert en tegelijkertijd HbA1c, HDL-cholesterol, triglyceriden, insuline resistentie reguleert.

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

Dieet en lichaamsbeweging zijn de belangrijkste pijlers van de behandeling van overgewicht en obesitas. Indien hiermee onvoldoende resultaat wordt behaald, kunnen geneesmiddelen mogelijk

een rol spelen. De werkzaamheid van deze gewichtsreducerende middelen is bescheiden en vertoont een plateau na enkele maanden. Daarnaast zijn er ongewenste bijwerkingen. Na stoppen gaat de gewichtsreductie grotendeels verloren. Daarnaast is niet aangetoond dat stabiele gewichtsreductie van 5-10% morbiditeit en mortaliteit vermindert. Wel kunnen risicofactoren (bv verhoogd cholesterol, HbA1c gehalte) worden verminderd. Echter, er zijn effectieve geneesmiddelen beschikbaar die een gunstig effect hebben op de lipiden en glucosetofwisseling en waarvan is aangetoond dat zij het risico van (nieuwe manifestaties) van hart- en vaatziekten verkleinen.⁵

Bij stoornissen in de lipidestofwisseling worden statines (hypercholesterolemie) en gemfibrozil (bij gecombineerde hyperlipidemie) ingezet. Overigens wordt bij vrijwel alle patiënten met diabetes mellitus type 2, onafhankelijk van het cholesterolgehalte behandeling met een statine geadviseerd. Voor deze middelen is de effectiviteit op harde eindpunten aangetoond. Voor rimonabant ontbreken deze gegevens.

Bij patiënten met diabetes mellitus wordt gestreefd naar een scherpe glykemische instelling. Metformine, als monotherapie is hierbij eerste keus. Bij onvoldoende resultaat van metformine in maximale dosering wordt een kortwerkend sulfonylureumderivaat toegevoegd. Voor de genoemde middelen is de effectiviteit op langetermijn complicaties, met name microvasculaire, aangetoond. Voor metformine is bij een subgroep van patiënten met diabetes mellitus type 2 en overgewicht een vermindering van het aantal macrovasculaire complicaties aangetoond. Voor een vermindering van laatstgenoemde complicaties is het behandelen van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, maar vooral stoppen met roken van groter belang.²¹ Rimonabant is niet onderzocht als toevoeging aan een maximale behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

De Commissie ziet geen plaats voor de gewichtsreducerende geneesmiddelen orlistat en sibutramine. De gewichtsreductie die met orlistat wordt bereikt is namelijk zeer beperkt (<5%). Sibutramine mag maar één jaar mag worden toegepast, terwijl na het stoppen van de therapie het gewicht weer toeneemt.

7.b. CFH Advies

De commissie ziet geen plaats voor rimonabant bij de behandeling van obesitas. Met rimonabant kan in onderzoeken met een duur van 1-2 jaar een beperkte extra gewichtsreductie (ca. 5%) worden bewerkstelligd als aanvulling op een matig hypocalorisch dieet in combinatie met voldoende dagelijkse fysieke inspanning. Daarnaast kan het een aantal aan obesitas gerelateerde risicofactoren verbeteren; een positief effect hiervan op morbiditeit en mortaliteit is echter niet aangetoond.

8. Literatuur

-

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 februari 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19/d/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

¹ Zelissen PMJ, Mathus-Vliegen EHM. Behandeling van overgewicht en obesitas bij volwassenen: voorstel voor een richtlijn. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148(42): 2060-6.

² De diagnose metabool syndroom wordt meestal gesteld indien sprake is van drie of meer van de volgende criteria: abdominale obesitas (middelomtrek mannen > 102 cm, vrouwen >88cm), hypertriglyceridemie (triglyceridengehalte >1,7

mmol/l), HDL-cholesterolgehalte mannen <1,0 mmol/l, vrouwen <1,3 mmol/l, hypertensie (>130/85 mmHg), nuchter serumglucosegehalte > 6,1 mmol/l).

³ National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

⁴ Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas 2007. Tractus ciruclatorius, pag. 281-3.

⁵ CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomangement. Alphen aan den Rijn : Van Zuiden Comm., 2006.

⁶ Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diab Care 2005;28:2289-304.

⁷ Gezondheidsraad. Overgewicht en obesitas, Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/publicatie nr 2003/07.

⁸ Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diab Care 2000;23:1499-1504.

⁹ Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. Lancet 2007;369:71-7.

¹⁰ Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No. CD004094.pub2.

¹¹ Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005;365:1389-97.

¹² Despres JP, Golay A, Sjostrom I for the rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. New Engl J Med 2005;353:2121-34.

¹³ Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al for the RIO- North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight of obese patients. JAMA 2006;295:761-75.

¹⁴ Scheen AJ, Finer N, Hollander P et al, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight of obese patients with type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1160-72.

¹⁵ Aanhangsel 1b rimonabant

¹⁶ EPAR rimonabant

²¹ NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening). Huisarts Wet 2006;49:137-52.

Kostenconsequentieraming van opname van rimonabant (Acomplia®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

1. Inleiding

Rimonabant is een cannabinoid receptor antagonist en is geregistreerd¹ in combinatie met dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van volwassen patiënten met: óf een Quetelet- of body mass index van 30 kg/m² of hoger (obese patiënten), óf een Quetelet-index van 27 kg/m² of hoger (overgewicht) in combinatie met andere risicofactoren zoals type 2 diabetes of een verhoogd cholesterolgehalte.

2. Uitgangspunten

De fabrikant gaat in zijn kostenconsequentieraming uit van een veel beperktere groep patiënten dan waar het middel voor is geregistreerd. De fabrikant gaat uit van een door hemzelf voorgestelde plaatsbepaling, namelijk patiënten met diabetes mellitus type 2 en een Quetelet-index van 27 kg/m² of hoger met een hemoglobine A1c gehalte boven de 7%. Dit is echter een te beperkt uitgangspunt, rimonabant kan immers ook gebruikt worden door patiënten met overgewicht en enige vorm van diabetes mellitus type 2.

Daarnaast gaat de fabrikant uit van behandeling van patiënten met abdominale obesitas in combinatie met familiale gecombineerde hyperlipidemie. Ook hier is sprake van een te beperkt uitgangspunt aangezien volgens de geregistreerde indicatie van rimonabant de toepassing niet beperkt is tot patiënten met abdominaal overgewicht maar tot patiënten met een Quetelet-index van 27 kg/m² of hoger, ongeacht de plaats van de vetophoping in het lichaam. Ook de beperking tot patiënten met een familiale vorm van hypercholesterolemie is onterecht. De geregistreerde indicatie gaat immers alleen uit van aanvullende risicofactoren zoals dislipidemie.

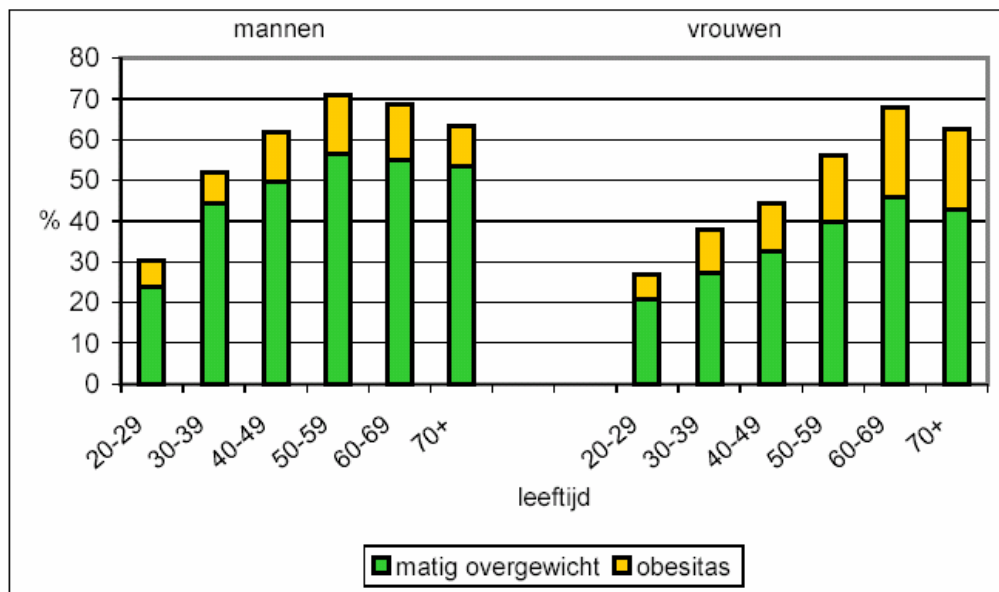
De fabrikant onderkent de mogelijkheid dat rimonabant ook aan patiënten buiten de voorgestelde patiëntengroepen wordt voorgeschreven. De fabrikant zegt een programma te ontwikkelen dat het gebruik buiten de beschreven populatie moet voorkomen. Details over dit programma en onderbouwing van het geschatte effect van het programma ontbreken echter.

In deze kostenconsequentieraming wordt ten eerste getracht een schatting te maken van het aantal patiënten dat voldoet aan de geregistreerde indicatie.

Aantal patiënten

Obesitas en overgewicht

Op basis van gegevens van het RIVM² blijkt dat in Nederland circa 10% van de vrouwen en mannen tussen 20 en 70 jaar een Quetelet-index van 30 kg/m² of hoger heeft. Daarnaast had 55% van de mannen en 45% van de vrouwen van 20-70 jaar in de periode 1998-2001 matig overgewicht (een Quetelet-index van 25 kg/m² tot 30 kg/m²). De prevalentie van overgewicht en obesitas neemt toe met de leeftijd. In onderstaande figuur staat de prevalentie van matig overgewicht en obesitas weergegeven naar leeftijdscategorie en geslacht².

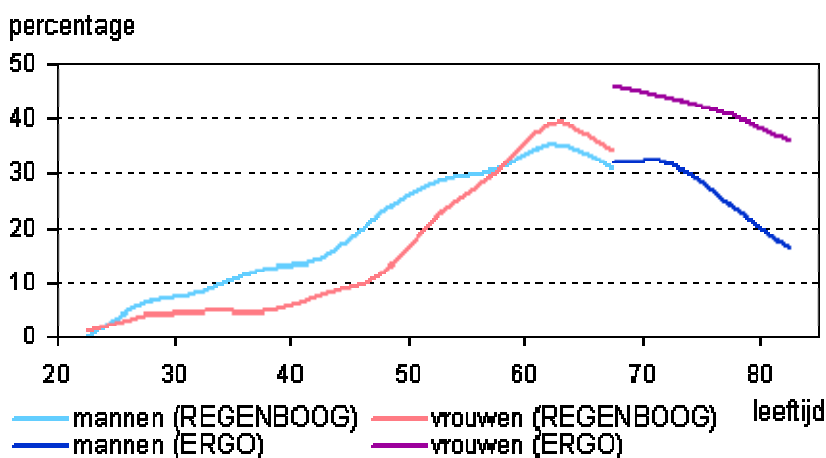


De fabrikant presenteert in het dossier gegevens van het RIVM waaruit blijkt dat van de patiënten met matig overgewicht 47% een Quetelet-index van 27,5 of hoger heeft. Gegevens over overgewicht en obesitas bij 18- en 19-jarigen ontbreken. In deze kostenconsequentieraming wordt aangenomen dat de percentages in deze leeftijdscategorie 50% lager liggen dan in groep 20- - 29-jarigen.

In Nederland zijn er bijna 13 miljoen volwassenen, naar schatting hebben ruim 2,3 miljoen volwassenen een Quetelet-index van 27,5 kg/m² tot 30 kg/m² (overgewicht) en bijna 1,6 miljoen een Quetelet-index van 30 kg/m² of hoger (obesitas).

Dislipidemie

In de periode 1998-2001 had ongeveer 1 op de 6 volwassenen van 20 tot 70 jaar een verhoogd totaal cholesterolgehalte in het bloed (6,5 mmol/l of hoger) en/of cholesterolverlagende medicatie. Een ongunstig totaal cholesterol komt vaker voor bij mannen (17%) dan bij vrouwen (14%) (gestandaardiseerd naar de Nederlandse bevolking van 2000)³. In onderstaande figuur is het percentage mensen met een verhoogd totaal serum cholesterol en/of cholesterolverlagende medicatie, naar leeftijd en geslacht, uit de Regenboog-studie en Ergo-onderzoek over de periode 1997-2001 weergegeven



In totaal zijn er in Nederland ruim 2 miljoen personen met dislipidemie. Er zijn geen gegevens bekend over het percentage patiënten dat zowel overgewicht als ook dislipidemie heeft. In deze kostenconsequentieraming wordt daarom uitgegaan van een schatting van 75% met een

betrouwbaarheidsinterval van 25%. Hiermee komen circa 1,5 (1,0 – 2,0) miljoen patiënten met overgewicht én dislipidemie in aanmerking voor behandeling met rimonabant.

Diabetes Mellitus type 2

In Nederland waren in 2005 circa 245.000 volwassen mannelijke gebruikers van een oraal antidiabeticum en 264.000 vrouwen.⁴ In totaal zijn er dus circa 510.000 patiënten met diabetes mellitus type 2 in Nederland. Volgens een niet nader genoemde bron schat de fabrikant dat 67% van de diabetes patiënten een BMI van 27 kg/m² of hoger heeft. Hiermee komen circa 340.000 patiënten met overgewicht in combinatie met diabetes mellitus in aanmerking voor behandeling met rimonabant.

Er zijn geen gegevens bekend van het aantal mensen met overgewicht en dislipidemie in combinatie met dislipidemie. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een overlap van 75%. Dit betekent dat aangenomen wordt dat 75% van de mensen met overgewicht en diabetes mellitus type ook in de groep patiënten met overgewicht en dislipidemie valt. Deze 75% is dus al in het aantal patiënten met overgewicht en dislipidemie opgenomen. Resteren nog 85.000 patiënten met overgewicht en diabetes mellitus type 2 zonder dislipidemie.

Totaal aantal patiënten

In totaal zijn er naar schatting tussen de 2,7 en 3,7 miljoen patiënten die voldoen aan de geregistreerde indicatie. Het betreft circa 1,6 personen met obesitas, circa 1,5 (1,0 – 2,0) miljoen patiënten met overgewicht, dislipidemie en/of diabetes mellitus type 2 en circa 85.000 patiënten met overgewicht en diabetes mellitus type 2 zonder dislipidemie.

Kosten en duur van het gebruik

De dosering van rimonabant bedraagt 20 mg per dag. De apotheekinkoopprijs bedraagt € 70,- per 28 stuks. Wanneer uitgegaan wordt van een geheel jaar behandelen bedragen de totale kosten per jaar € 964,30 (inclusief WTG-opslag, clawback en BTW). Per dag bedragen de totale kosten gemiddeld € 2,64. 100% therapietrouw is echter niet reëel, in de praktijk zal niet iedereen het middel gedurende een heel jaar gebruiken zodat de daadwerkelijke gemiddelde totale kosten in de praktijk lager zullen liggen.

Substitutie

Er zijn geen andere geneesmiddelen tegen overgewicht in het GVS opgenomen. Alle kosten van rimonabant zijn dan ook te beschouwen als meerkosten. Aangezien rimonabant geen alternatief is voor bloedglucoseverlagende of cholesterolverlagende therapie wordt in deze kostenconsequentieraming geen rekening gehouden met effectiviteit-afhankelijke besparingen op het gebruik van deze middelen.

Marktpenetratie

Het is niet op voorhand aan te geven in welke mate er vraag is naar het gebruik van rimonabant en in welke mate artsen bereid zullen zijn tot het voorschrijven ervan.

In de media en op Internet wordt rimonabant wel de nieuwe 'wonderpil' tegen overgewicht genoemd, gebaseerd op uitspraken dat er jaarlijks 6 kilo mee kan worden afgevallen⁵.

Ook al geeft de fabrikant op www.rimonabant.nl aan dat wonderpillen niet bestaan en dat het middel niet bestemd is voor gebruik ter bestrijding van cosmetisch overgewicht, dergelijke media-uitingen geven wel aan dat er potentieel grote behoefte is aan eenvoudige methoden om gewicht te verliezen. Rimonabant heeft dan ook een groot marketingpotentieel.

Er is ook onderzoek gedaan naar de toepassing van rimonabant als hulp bij het stoppen met roken. Het middel is hier niet voor geregistreerd maar er kan niet worden uitgesloten dat het middel hier wel bij wordt toegepast. Met dit gebruik wordt in de kostenconsequentieraming verder geen rekening gehouden.

Gelet op de onzekerheid over de effectiviteit en bijwerkingen zal het feit dat het middel alleen op recept verkrijgbaar is een belangrijk remmende werking op het gebruik van rimonabant hebben.

Hoe zich dit in de toekomst zal ontwikkelen is echter niet te voorspellen. In deze kostenconsequentieraming worden drie scenario's doorgerekend. In het lage scenario wordt aangenomen dat 10% van de potentiële patiëntenpopulatie met rimonabant behandeld zal gaan worden (n=270.000 - 370.000). In het gemiddelde scenario wordt aangenomen dat 20% van de potentiële patiëntenpopulatie met rimonabant behandeld zal gaan worden (n=540.000 - 740.000) en in het hoge scenario 30%. (n=800.000 - 1.100.000).

Aangezien het niet reëel is om te verwachten dat de volledige marktpenetratie in slechts 1 jaar wordt bereikt wordt in deze kostenconsequentieraming aangenomen dat in jaar 1 na eventuele opname 33%, in jaar 2 67% en in jaar 3 100% van de potentiële patiëntenpopulatie met rimonabant behandeld zal gaan worden.

3. Kostenconsequentieraming

Doorrekening van bovenstaande uitgangspunten leidt tot onderstaande raming van de meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Overzicht van meerkosten ten laste van het farmaciebudget bij opname van rimonabant in het GVS.

Marktpenetratie	Percentage patiënten met dislipidemie én overgewicht	Aantal patiënten	Totale meerkosten (1 = 1 miljoen)		
			Jaar 1	jaar 2	jaar 3
			33%	67%	100%
10%	50%	268.500	€ 86	€ 173	€ 259
	75%	318.500	€ 102	€ 205	€ 307
	100%	368.500	€ 118	€ 237	€ 355
20%	50%	537.000	€ 173	€ 345	€ 518
	75%	637.000	€ 205	€ 410	€ 614
	100%	737.000	€ 237	€ 474	€ 711
30%	50%	805.500	€ 259	€ 518	€ 777
	75%	955.500	€ 307	€ 614	€ 921
	100%	1.105.500	€ 355	€ 711	€ 1.066

4. Conclusies

Opname van rimonabant in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Een jaar volledige behandeling met rimonabant kost € 924,- (inclusief receptregelvergoeding, claw-back en BTW) per patiënt per jaar. De gemiddelde kosten per dag bedragen € 2,64. Er zijn naar schatting tussen de 2,7 en 3,7 miljoen patiënten die potentieel voor behandeling met rimonabant volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komen. Aangezien het moeilijk is te voorspellen hoeveel van deze mensen ook daadwerkelijk met rimonabant behandeld zullen gaan worden zijn in deze kostenconsequentieraming drie scenario's ten aanzien van de marktpenetratie doorgerekend, namelijk 10, 20 en 30%.

Dit resulteert drie jaar na eventuele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in respectievelijk 307 (259 - 355), 614 (518 - 711) en 921 (777 - 1066) miljoen euro per jaar aan meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Eventueel gebruik buiten de geregistreerde indicatie, bijvoorbeeld bij cosmetisch overgewicht of als hulp bij het stoppen met roken, is niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen. In deze raming is uitgegaan van 100% therapietrouw, in de praktijk zal de therapietrouw echter lager liggen waardoor de meerkosten wat lager zullen uitvallen dan hier gepresenteerd.

5. Referenties

1. Epar rimonabant (Acomplia®), EMEA 2006.
2. A. Blokstra, A.J. Schuit, Factsheet overgewicht, Centrum voor Preventie en Zorg Onderzoek September 2003. www.rivm.nl d.d. 18-01-2007.
3. Verschuren WMM (RIVM), Leest LATM van (RIVM). Hoeveel mensen hebben een ongunstig cholesterol? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheidsdeterminanten\ Persoonsgebonden\ Serumcholesterol, 12 december 2005.
4. Genees- en hulpmiddelen informatie project (GIP), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
5. Nos journaal, april 2005.