



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022014236

Datum 17 mei 2022  
Betreft GVS advies Mysimba

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 215 833 54

**Onze referentie**  
2022014236

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 28 februari 2022 (kenmerk CIBG-22-03447) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product bupropion met naltrexon (Mysimba®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse als bijlage is toegevoegd.

Mysimaba® is geïndiceerd als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van:

- 30 kg/m<sup>2</sup> of meer (obesitas), of
- 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten (bijv. diabetes type 2, dislipidemie of gereguleerde hypertensie).

Het is beschikbaar als tablet met gereguleerde afgifte. Bevat per tablet: naltrexon (hydrochloride) 8 mg, bupropion (hydrochloride) 90 mg. De dosis dient in een periode van vier weken te worden verhoogd: *week 1*: 1 tablet 's ochtends, *week 2*: 1 tablet 's ochtends en 1 tablet 's avonds, *week 3*: 2 tabletten 's ochtends en 1 tablet 's avonds, *week 4 en verder*: 2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds. Dit is tevens de maximale dosering. De behandeling dient te worden gestaakt indien het aanvankelijke gewicht na 16 weken niet met ten minste 5% is afgenomen. De noodzaak tot voortzetting van de behandeling moet elk jaar opnieuw worden geëvalueerd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

## **Uitkomst van de beoordeling**

### *Toets onderlinge vervangbaarheid*

De losse componenten van Mysimba® zijn reeds opgenomen in het GVS. Op basis van Artikel 2.40, vijfde lid van de Regeling zorgverzekering kan Mysimba® worden opgenomen op bijlage 1A in een nieuw te vormen combinatiecluster.

### *Therapeutische waarde*

Naltrexon/bupropion als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) heeft een meerwaarde ten opzichte van alléén GLI: het percentage patiënten dat hiermee  $\geq 5\%$  en  $\geq 10\%$  gewichtsafname bereikt is klinisch relevant groter dan bij de patiënten die worden behandeld met alléén GLI. Het effect van naltrexon/bupropion op cardiometabole risicofactoren en kwaliteit van leven is (waarschijnlijk) niet klinisch relevant. Het is nog onduidelijk of behandeling met naltrexon/bupropion leidt tot een klinisch relevante toename in ernstige ongunstige effecten. Wel waren er klinisch relevant meer naltrexon/bupropion - behandelde patiënten die de therapie staakten vanwege (gastro-intestinale) bijwerkingen dan patiënten met alleen GLI.

Het Zorginstituut concludeert dat naltrexon/bupropion hiermee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht (BMI 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten).

### *Budgetimpactanalyse (BIA)*

Naar verwachting zullen er in het derde jaar na opname in het basispakket 4.237 patiënten behandeld worden met naltrexon/bupropion. Op basis hiervan zal opname in het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 3,7 miljoen. Hierbij is op basis van de klinische studies rekening gehouden met het feit dat 50% van de patiënten stopt met de proefbehandeling naltrexon/bupropion vanwege onvoldoende effect (verlies lichaamsgewicht  $< 5\%$ ). De kosten per patiënt per jaar variëren van €396 voor non-responders tot €1.290 voor patiënten die een heel jaar behandeld worden. Het is overigens nog onzeker hoelang de behandeling met naltrexon/bupropion zal worden voortgezet.

Per 1 april jl. is het geneesmiddel liraglutide (Saxenda®) opgenomen voor een deel (ca. 10%) van dezelfde patiënten, namelijk patiënten met een extreem verhoogd gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico. In de BIA is geen rekening gehouden met substitutie van liraglutide. Het is namelijk niet uitgesloten dat patiënten na falen op de ene behandeling, overstappen op de andere behandeling.

### *Farmaco-economische analyse*

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
17 mei 2022

**Onze referentie**  
2022014236

**Advies**

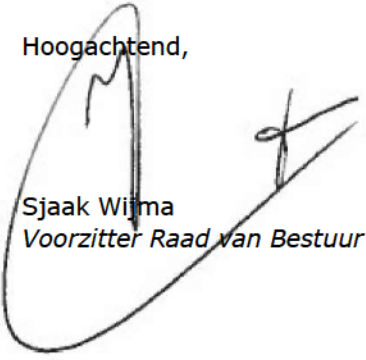
Het Zorginstituut adviseert u om naltrexon/bupropion (Mysimba®) op te nemen in het GVS met de volgende vergoedingsvoorwaarde:

in combinatie met een door het RIVM erkende gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), voor de behandeling van volwassenen met:

- BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> of
- BMI 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in combinatie met een comorbiditeit ((risicofactoren voor) hart- en vaatziekte, diabetes mellitus type 2, slaapapneu en/of artrose).

De behandeling dient te worden gestaakt indien na 4 maanden gebruik het aanvankelijke gewicht niet met ten minste 5% is afgenomen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
17 mei 2022

**Onze referentie**  
2022014236



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport  
naltrexon/bupropion (Mysimba®) voor  
gewichtbeheersing bij volwassen patiënten  
met obesitas of overgewicht in combinatie  
met een comorbiditeit

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 15 maart 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021015524
Volgnummer	2022002085
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 18

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 30

3.7 Gebruiksgemak 30

#### **4 Eindbeoordeling 33**

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 33

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35**

5.1 Oud advies 35

5.2 Nieuw advies 35

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 37**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 45**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 47**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 49**

### **Literatuur 53**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van naltrexon/bupropion (Mysimba®), als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI), voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht (BMI 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten). Naltrexon/bupropion is daarbij vergeleken met alléén GLI op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Naltrexon/bupropion als aanvulling op een GLI laat ten opzichte van alléén GLI geen klinisch relevant effect (MCID  $\geq 5\%$ ) zien op het gemiddelde percentage gewichtsafname na 56 weken follow-up. Het percentage patiënten dat  $\geq 5\%$  en  $\geq 10\%$  gewichtsafname na behandeling met naltrexon/bupropion vertoont is klinisch relevant ten opzichte van alléén GLI. Het effect van naltrexon/bupropion op cardiometabole risicofactoren en kwaliteit van leven is (waarschijnlijk) niet klinisch relevant. Het is onduidelijk of behandeling met naltrexon/bupropion leidt tot een klinisch relevante toename in ernstige ongunstige effecten, er staken echter wel klinisch relevant meer naltrexon/bupropion -behandelde patiënten de therapie ten opzichte van alleen GLI vanwege (gastro-intestinale) bijwerkingen.

Er zijn geen aanwijzingen dat het effect van naltrexon/bupropion verschilt naar BMI bij aanvang van de behandeling. Post-hoc analyses lieten zien dat een afkappunt van  $\geq 5\%$  gewichtsafname bij 16 weken follow-up een goede voorspeller was voor gewichtsafname van  $\geq 5\%$  bij 56 weken follow-up. Gerelateerd aan deze gegevens wordt in de SmPC vermeld dat de behandeling na 16 weken gestaakt dient te worden wanneer het aanvankelijke gewicht niet met ten minste 5% is afgenomen. Er zijn geen lange-termijn gegevens over de effectiviteit na 56 weken gebruik van naltrexon/bupropion. Resultaten uit een additionele studie suggereren dat het behandelingseffect van naltrexon/bupropion afneemt na stoppen met de behandeling. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient elk jaar opnieuw te worden beoordeeld.

Naltrexon/bupropion voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht (BMI 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten). Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat naltrexon/bupropion een meerwaarde heeft ten opzichte van alléén GLI.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 maart 2022.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van naltrexon/bupropion als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### *naltrexon/bupropion (Mysimba®); 8 mg/90 mg tabletten met verlengde afgifte*

#### *Geregistreerde indicatie:<sup>[1]</sup>*

Naltrexon/bupropion (Mysimba®) is geïndiceerd als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van:

- 30 kg/m<sup>2</sup> of meer (obesitas), of
- 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten (bijv. diabetes type 2, dislipidemie of gereguleerde hypertensie).

#### *Claim van de registratiehouder:*

Naltrexon/bupropion (Mysimba®) heeft als aanvulling op een GLI, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen een GLI.

#### *Doseringsadvies:*

Na de start van de behandeling dient de dosis in een periode van 4 weken als volgt te worden verhoogd:

- Week 1: Eén tablet 's ochtends
- Week 2: Eén tablet 's ochtends en één tablet 's avonds
- Week 3: Twee tabletten 's ochtends en één tablet 's avonds
- Week 4 en verder: Twee tabletten 's ochtends en twee tabletten 's avonds

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis Mysimba is twee tabletten tweemaal daags met een totale dosis van 32 mg naltrexonhydrochloride en 360 mg bupropionhydrochloride. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient na 16 weken te worden geëvalueerd en elk jaar opnieuw te worden beoordeeld.

#### *Samenstelling:*

Elke tablet bevat 8 mg naltrexonhydrochloride, overeenkomend met 7,2 mg naltrexon, en 90 mg bupropionhydrochloride, overeenkomend met 78 mg bupropion.

#### *Werkingsmechanisme:*

Mysimba® betreft een combinatie van een  $\mu$ -opioïdantagonist (naltrexon) en een remmer van de heropname van noradrenaline en dopamine (bupropion). De exacte eetlustonderdrukkende effecten zijn niet bekend. Het geneesmiddel heeft effect op twee gebieden van de hersenen, namelijk de nuclei arcuati van de hypothalamus en het mesolimbische dopaminerge beloningssysteem. In de nuclei arcuati activeert bupropion pro-opiomelanocortine (POMC)-neuronen. Naltrexon bindt aan  $\mu$ -opioïdreceptoren op POMC-neuronen, waardoor de opioïd-

gemedieerde negatieve feedback-lus op POMC-neuronen wordt geblokkeerd. Hierdoor is een krachtigere en langere activering van POMC mogelijk, zodat het effect van bupropion op de energiebalans wordt versterkt.

*Bijzonderheden:*

De handelsvergunning voor naltrexon/bupropion (Mysimba®) is door de EMA verleend op 26 maart 2015. De werkzame stoffen naltrexon en bupropion zijn als losse component al opgenomen in het GVS: naltrexon voor de behandeling van alcoholverslaving en bupropion voor depressie. In de huidige beoordeling wordt vergoeding aangevraagd voor naltrexon/bupropion als combinatiepreparaat.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Obesitas is een chronische ziekte waarbij een zodanige overmatige vetstapeling in het lichaam bestaat dat dit aanleiding geeft tot gezondheidsrisico's. In de definitie die wordt gehanteerd door de wereldgezondheidsraad (WHO) wordt een aantal belangrijke elementen aangegeven:

- Obesitas is een ziekte. Dat betekent dat er medische aandacht op het gebied van preventie, diagnostiek en behandeling voor nodig is en dat deze toestand niet alleen kan worden beschouwd als een ongemak.
- Deze ziekte is chronisch. Dit houdt in dat obesitas een levenslang probleem is, waarvoor voortdurende aandacht nodig is en op dit moment geen genezing bestaat.
- De vetstapeling is zodanig dat dit leidt tot gezondheidsproblemen. Dit verwijst naar de totale hoeveelheid lichaamsvet enerzijds en de vetverdeling anderzijds.

De classificatie van obesitas wordt gemaakt op basis van de Body Mass Index (BMI), een internationaal erkende maat voor de verhouding tussen gewicht en lengte. De vetverdeling over het lichaam is een belangrijk aanvullend criterium, waarbij vet in de buikholte tot een hoger risico op chronische aandoeningen leidt dan vet op de billen of de heupen. Aanvullend diagnostisch criterium is dan ook de buikomvang of middelomtrek. BMI in combinatie met buikomvang of middelomtrek geeft een goede indicatie van de mate van vetopslag. In de NHG Standaard Obesitas<sup>[2]</sup> wordt de volgende classificatie van overgewicht en obesitas gemaakt:

**Tabel 1.** Classificatie van BMI (kg/m<sup>2</sup>) en buikomvang bij volwassenen

Normaal gewicht	BMI 18,5–24,9	
Overgewicht	BMI 25–29,9	
Obesitas	BMI 30–39,9	
Morbide obesitas	BMI ≥40	
	<i>Mannen</i>	<i>Vrouwen</i>
Normale buikomvang	≤94 cm	≤80 cm
Vergrote buikomvang	94–102 cm	80–88 cm
Ernstig vergrote buikomvang	≥102 cm	≥88 cm

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Overgewicht en met name obesitas kunnen gepaard gaan met het optreden van gerelateerde risicofactoren en ziektes, vooral diabetes mellitus type 2 (DM2), cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, dislipidemie, verschillende vormen

van kanker, galziekten en aandoeningen aan het bewegingsapparaat. Naarmate de BMI stijgt, neemt de kans op comorbiditeit toe. Overgewicht in combinatie met inactiviteit zijn de twee belangrijkste risicofactoren voor DM2 én voor hart- en vaatziekten (HVZ).<sup>[3]</sup>

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het percentage volwassenen Nederlanders met obesitas is sinds 1990 meer dan verdubbeld. Deze stijging in obesitas is significant voor zowel mannen, vrouwen, als de totale groep. [\[Overgewicht | Cijfers & Context | Trends | Volksgezondheidszorg.info\]](#) In 2020 had 50,0% van de Nederlanders van 18 jaar en ouder matig (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) of ernstig overgewicht (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>). Overgewicht komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Bij obesitas (ernstig overgewicht) is dat andersom: meer vrouwen hebben obesitas dan mannen. In totaal heeft ongeveer 14% van de Nederlanders van 18 jaar en ouder obesitas. [\[Overgewicht | Cijfers & Context | Huidige situatie | Volksgezondheidszorg.info\]](#) In het trendscenario van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2018 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) stijgt het percentage van volwassenen met een BMI van 25 kg/m<sup>2</sup> of hoger naar 62% in 2040. [\[Leefstijl | Volksgezondheid Toekomst Verkenning \(vtv2018.nl\)\]](#)

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De diagnostiek en behandeling van obesitas in Nederland wordt beschreven in verschillende richtlijnen, waaronder de [NHG Standaard Obesitas \(2010\)](#)<sup>[2]</sup> en de [Zorgstandaard Obesitas van het Partnerschap Overgewicht Nederland \(2010\)](#)<sup>[4]</sup>. De Zorgstandaard Obesitas wordt als leidende richtlijn beschouwd. Het PON is een koepelorganisatie van medische en paramedische beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties, wetenschappelijke en publieke gezondheidsorganisaties en zorgverzekeraars. De behandeling van obesitas en de zorgbehoefte van de patiënt wordt in de PON richtlijn vastgesteld op basis van het gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR). Het GGR wordt vastgesteld op basis van BMI en de aanwezigheid van risicofactoren voor (sterfte aan) hart- en vaatziekten (HVZ) of diabetes type 2 (DM2) en comorbiditeit (DM2, HVZ, slaapapneu en/of artrose). De ernstgraad van het GGR wordt uitgedrukt in vier niveaus, deze worden weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2:** Niveaus van gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) bij volwassenen.

BMI kg/m <sup>2</sup>	Geen verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ en DM2	Verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ of DM2 door risicofactoren*	Comorbiditeit(en)**
≥ 25 BMI < 30	Licht verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
≥ 30 BMI < 35	Matig verhoogd	Matig verhoogd	Sterk verhoogd
≥ 35 BMI < 40	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd
BMI ≥ 40	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd

\*Aanwezigheid 10-jaarsrisico van overlijden aan risicofactoren voor HVZ >5% of aanwezigheid gestoord nuchtere glucose.

\*\*Aanwezigheid van diabetes mellitus type 2 (DM2), hart- en vaatziekten (HVZ), slaapapneu en/of artrose.

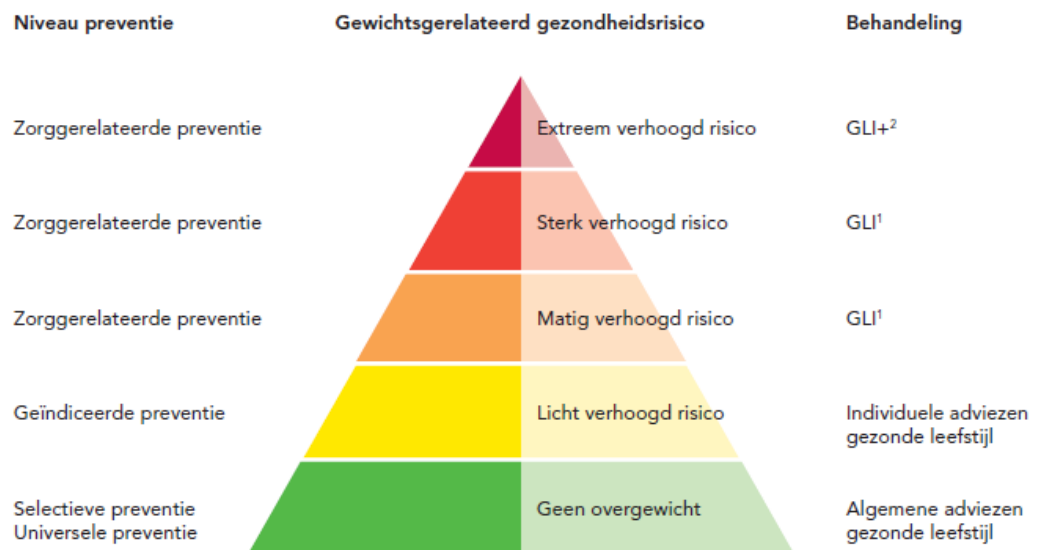
Op de website van het PON staat een stappenplan voor de behandeling van patiënten met overgewicht en diabetes. De eerste stap, en hoeksteen, van de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten is de gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). Onderdelen van deze interventie zijn

gezonde voeding, het verhogen van lichaamsactiviteit en eventueel psychologische begeleiding.<sup>[4]</sup> Overkoepelend doel van de GLI is een blijvende verbetering van leefstijl, waardoor terugval zoveel mogelijk wordt voorkomen. De behandeling is gericht op het bewerkstelligen van gewichtsverlies, het verbeteren van de lichamelijke fitheid en daarmee het realiseren van gezondheidswinst.

In 2009 concludeerde het Zorginstituut dat een GLI een effectieve interventie is bij overgewicht en obesitas. De GLI is echter pas sinds 2019 opgenomen in de basisverzekering. De GLI bestaat uit een behandelingsfase van 1 jaar, gevolgd door een onderhoudsfase van 1 jaar. De GLI is geïndiceerd voor patiënten met een:

- BMI >30 kg/m<sup>2</sup>;
- BMI >25 kg/m<sup>2</sup> in combinatie met een ernstig vergrote buikomvang (≥ 102 cm bij mannen en ≥ 88 cm bij vrouwen), andere cardiovasculaire risicofactoren en/of comorbiditeit(en) (artrose, slaapapneu, DM2, cardiovasculaire aandoeningen).

Voor patiënten met een matig en sterk verhoogd GGR geldt een indicatie voor een GLI, zoals weergegeven in Figuur 1. Bij patiënten met een extreem verhoogd GGR bestaat de behandeling uit een intensieve GLI, ook wel GLI+ genoemd. Bij de GLI+ is, naast de standaard GLI behandelingen, een cognitieve gedragstherapie verplicht.<sup>[4, 5]</sup> Het is relevant om hierbij op te merken dat een GLI+ nog nauwelijks wordt ingezet in Nederland. Patiënten met een hoog BMI (boven de 35 kg/m<sup>2</sup> met comorbiditeit, of boven de 40 kg/m<sup>2</sup>) nemen veelal deel aan het standaard GLI programma.<sup>[6]</sup>



**Figuur 1** Piramide GGR met bijbehorende niveaus van preventie en behandeling

1 De GLI (gecombineerde leefstijlinterventie) bestaat uit interventies gericht op het verminderen van de energie-inname, het verhogen van de lichamelijke activiteit en eventuele toevoeging op maat van psychologische interventies ter ondersteuning van de gedragsverandering. Voor volwassenen: overweeg medicatie indien de GLI niet succesvol is na één jaar behandeling.

2 Bij de GLI+ (intensieve gecombineerde leefstijlinterventie) is cognitieve gedragstherapie altijd onderdeel van de behandeling. Voor volwassenen met een extreem verhoogd GGR kan naar professioneel oordeel van de zorgverlener al vroeg in de behandeling medicatie ingezet worden ter ondersteuning van de GLI+.

In de Zorgstandaard Obesitas wordt gesproken van een succesvolle behandeling, wanneer het succes criterium is behaald. De succes criteria bij volwassenen worden als volgt omschreven:

- Voor volwassenen met een matig verhoogd GGR wordt gestreefd naar een gewichtsverlies van  $\geq 5\%$  na één jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud.
- Voor volwassenen met een sterk verhoogd GGR wordt gestreefd naar een gewichtsverlies van  $\geq 10\%$  na één jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud.<sup>[4]</sup>

In de Zorgstandaard Obesitas wordt beschreven dat er een beperkte indicatie is voor medicatie en farmaceutische zorg. In 2022 wordt de herziening van de Zorgstandaard Obesitas verwacht. Als voorloper op de publicatie wordt in een recent gepubliceerd artikel van het NTVG de plaats voor farmaceutische zorg bij de behandeling van obesitas beschreven.<sup>[6]</sup>

Als aanvulling op de standaardbehandeling (GLI) kan farmacotherapie overwogen worden wanneer:

- Het erkende GLI programma niet succesvol is na één jaar behandeling;
- De patiënt een BMI heeft  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  en  $< 40 \text{ kg/m}^2$  met de aanwezigheid van ziekten die vooral de kwaliteit van leven beïnvloeden (artrose en slaapapneu) en ziekten die vooral de levensverwachting beïnvloeden (HVZ en DM2) EN een intensieve GLI (GLI+) volgt;
- De patiënt een BMI heeft  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  EN een intensieve GLI (GLI+) volgt.<sup>[4]</sup>

#### 1.2.5

##### *Voorgestelde plaats in de behandeling*

Momenteel zijn er in Nederland voor gewichtsreductie drie middelen geregistreerd: orlistat (Xenical®), naltrexon/bupropion (Mysimba®) en liraglutide (Saxenda®). Op dit moment zijn deze geneesmiddelen voor de indicatie overgewicht/obesitas nog niet opgenomen in het basispakket.<sup>[7]</sup> Liraglutide (Victoza®) is in Nederland al langer beschikbaar en wordt vergoed in de dosis van 1,8 mg voor patiënten met DM2. In dit farmacotherapeutisch rapport richt het Zorginstituut zich op patiënten met een BMI van  $30 \text{ kg/m}^2$  of meer (obesitas), of een BMI van  $27 \text{ kg/m}^2$  tot  $30 \text{ kg/m}^2$  (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten (bijv. DM2, dislipidemie of gereguleerde hypertensie), overeenkomend met de vergoedingsaanvraag.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van naltrexon/bupropion (Mysimba®) als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit vergeleken met GLI?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 3.** PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met obesitas (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) of overgewicht (BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> in combinatie met comorbiditeit)
Interventie	Naltrexon/bupropion + GLI
Controle-interventie	Placebo + GLI
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtsafname</li> <li>- Cardiometabole risicofactoren</li> <li>- Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)</li> </ul> <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten</li> <li>- Stakers als gevolg van ongunstige effecten</li> </ul>
Relevante follow-up duur	De richtlijn van de PON beschrijft dat bij patiënten geïndiceerd voor GLI bij onvoldoende succes na 1 jaar anti-obesitasmedicatie toegevoegd kan worden, waarbij medicatie mogelijk eerder ingezet kan worden als aanvulling op GLI bij patiënten met een extreem verhoogd GGR. Een follow-up duur van tenminste 1 jaar is gewenst. Daarnaast moet worden vermeld dat in de SmPC sprake is van een stopcriterium. Wanneer een patiënt na 16 weken behandeling met naltrexon/bupropion als aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit niet ten minste 5% van zijn aanvankelijke lichaamsgewicht is kwijtgeraakt, dient de behandeling gestaakt te worden.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek wenselijk is. Dit komt overeen met de CHMP richtlijn voor de klinische beoordeling van geneesmiddelen voor gewichtsmanagement. <sup>[8]</sup>

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Gewichtsafname

Behandeling van overgewicht en obesitas heeft uiteindelijk tot doel morbiditeit en mortaliteit te reduceren ('harde' uitkomstmaten). Wetenschappelijke studies rond deze interventies gebruiken voornamelijk intermediaire uitkomstmaten (of: surrogaatuitkomstmaten), zoals gewichtsreductie in plaats van harde uitkomstmaten. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te wijzen. In de eerste plaats heeft epidemiologisch onderzoek aangetoond dat er een verband is tussen

gewichtsreductie en mate van lichamelijke activiteit enerzijds en een afname van DM 2 en cardiovasculaire morbiditeit anderzijds. In de tweede plaats zijn voor 'harde' uitkomstmaten grootschalige studies met een lange follow up vereist.<sup>[3]</sup> Het Zorginstituut beschouwt deze surrogaatuitkomstmaat als één van de cruciale uitkomstmaten om de effectiviteit van de interventie te beoordelen.

Uit epidemiologische studies blijkt dat iedere mate van gewichtsverlies al leidt tot veranderingen in risicofactoren (bv. daling van bloeddruk, lipiden, insulineresistentie). In een recent gepubliceerd artikel van het NTVG wordt de plaats voor farmaceutische zorg bij de behandeling van obesitas beschreven, waarbij wordt aangegeven dat al bij 5% gewichtsafname meerdere gunstige metabole veranderingen optreden.<sup>[9, 6]</sup> In de CHMP richtlijn voor de klinische beoordeling van geneesmiddelen voor gewichtsmanagement, wordt aangegeven dat een relevante afname in bepaalde risicofactoren gerelateerd aan obesitas zijn waargenomen bij een afname van tenminste 5 tot 10% van het initiële gewicht. Het aantonen van een significant placebo-gecontroleerd gewichtsverlies van ten minste 5% van het initiële gewicht wordt beschouwd als een geldig primair werkzaamheids criterium in klinische onderzoeken naar de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen tegen obesitas.<sup>[8]</sup>

In de NHG Standaard Obesitas wordt aangegeven dat een normaal gewicht als einddoel bij de meeste volwassenen niet haalbaar is, maar dat een gewichtsvermindering van 5 tot 10% al een aanzienlijke gezondheidswinst geeft.<sup>[2]</sup> In de Zorgstandaard Obesitas worden de succescriteria van een GLI interventie bij volwassenen als volgt omschreven:

- Voor volwassenen met een matig verhoogd GGR wordt gestreefd naar een gewichtsverlies van  $\geq 5\%$  na één jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud.
- Voor volwassenen met een sterk verhoogd GGR wordt gestreefd naar een gewichtsverlies van  $\geq 10\%$  na één jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud.<sup>[4]</sup>

Klinische relevantiegrens: gewichtsafname van  $\geq 5\%$  bij patiënten met een matig verhoogd GGR en gewichtsafname van  $\geq 10\%$  bij patiënten met een sterk verhoogd GGR.

#### Cardiometabole risicofactoren

Obesitas is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van (voornamelijk) hart- en vaatziekten en diabetes. De beroepsgroep geeft aan dat cardiometabole risicofactoren, waaronder systolische bloeddruk, glucosegehalte, LDL en HDL, als belangrijke uitkomstmaten worden beschouwd. Het Zorginstituut beschouwt deze surrogaatuitkomstmaten voor morbiditeit als cruciaal.

In de richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM; 2019)<sup>[10]</sup> wordt beschreven dat met behulp van het risicoscoresysteem SCORE een inschatting kan worden gemaakt van het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten bij personen tussen de 40 en 70 jaar zonder een hart- en vaatziekte en waar nog geen behandeling is gestart, op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk en TC-HDL-ratio.

Tevens wordt genoemd dat een toename van het lichaamsvet kan leiden tot verhoging van de bloeddruk, dislipidemie, insulineresistentie, albuminurie en de ontwikkeling van diabetes mellitus. Dit kan weer leiden tot hart- en vaatziekten. Het is belangrijk om te vermelden dat streefwaarden in de CVRM richtlijn betrekking hebben op medicamenteuze behandeling bij een individuele patiënt.

De CVRM richtlijn beschrijft dat een systolische bloeddruk van 140 mm Hg voor de meeste patiënten haalbaar is.<sup>[10]</sup> Het algemeen overzicht van referentiewaarden van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde geeft de volgende normaalwaarden voor geglyceerd hemoglobine (HbA1c) tussen 5 en 8%, LDL-cholesterol <3 mmol/l en HDL-cholesterol tussen 0,9 en 1,7 mmol/l voor mannen en tussen 1,1 en 2,0 mmol/l voor vrouwen.[\[Algemeen overzicht referentiewaarden | NVKC\]](#)

Klinische relevantiegrens: Het bereiken van de normaalwaarden van de cardiometabole risicofactoren systolische bloeddruk (140 mmHg), geglyceerd hemoglobine (HbA1c; 5-8%), LDL-cholesterol (<3 mmol/l) en HDL-cholesterol (0,9-1,7 mmol/l voor mannen en 1,1-2,0 mmol/l voor vrouwen) kan als klinisch relevant worden beschouwd.

#### Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een belangrijke uitkomstmaat en betreft deze uitkomstmaat alleen in de beoordeling als er op basis van de cruciale uitkomstmaten geen conclusie kan worden getrokken over de waarde van naltrexon/bupropion in combinatie met GLI. Voor het meten van de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de *Short-Form Health Survey (SF-36)*. Kwaliteit van leven gerelateerd aan (over)gewicht kan worden gemeten door middel van de *Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL)* vragenlijst (waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven impliceert).<sup>[11]</sup>

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van tussen de 7,7 en 12 punten op de IWQOL-Lite score wordt beschouwd als klinische relevante verbetering.<sup>[12]</sup>

#### Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

Incidentie van ernstige interventie-gerelateerde bijwerkingen. Indien deze (bijna) niet optreden wordt de incidentie (ongeacht ernst) van alle interventie-gerelateerde ongunstige effecten geanalyseerd.

#### Staken ten gevolge van ongunstige effecten

Incidentie van stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in februari 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over naltrexon/bupropion en GLI als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3

### **Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek

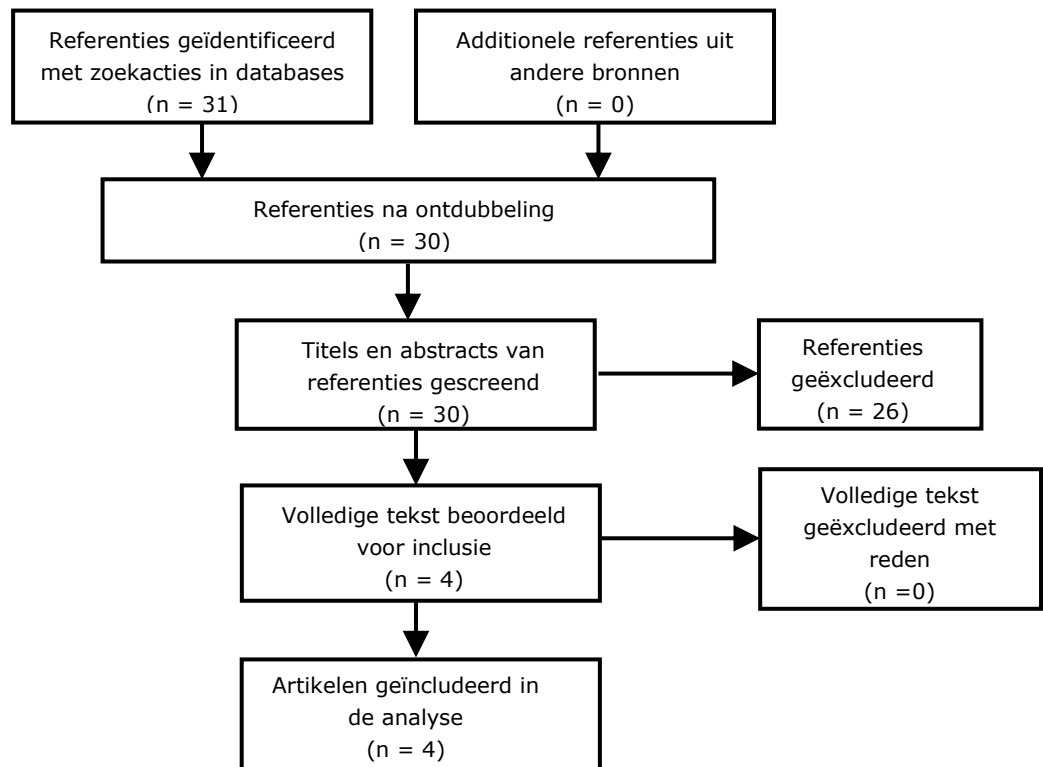
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews)

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 30 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn 4 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Een publicatie van Greenway et al. waarin het effect van naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI wordt bekeken bij 56 weken follow-up (COR-I)<sup>[13]</sup>
- Een publicatie van Wadden et al. waarin het effect van naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI in combinatie met gedragstherapie wordt bekeken bij 56 weken follow-up (COR-BMOD)<sup>[14]</sup>
- Een publicatie van Apovian et al. waarin het effect van naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI wordt bekeken bij 56 weken follow-up (COR-II)<sup>[15]</sup>
- Een publicatie van Hollander et al. waarin het effect van naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI wordt bekeken in patiënten met DM2 bij 56 weken follow-up (COR-DM)<sup>[16]</sup>

Daarnaast is er een publicatie van Fujioka et al.<sup>[17]</sup> waarin een post-hoc analyse wordt uitgevoerd naar het effect van naltrexon/bupropion bij vroege responders en een open-label studie met 78 weken follow-up van Halseth et al.<sup>[18]</sup> meegenomen als ondersteunend bewijs. Tevens is vanuit de literatuursearch een systematische review van Shi et al. meegenomen voor de vergelijking met andere geneesmiddelen voor de behandeling van obesitas.<sup>[19]</sup> Tevens is de EPAR van naltrexon/bupropion geraadpleegd.<sup>[20]</sup>

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI is onderzocht in vier geblindeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies: CONTRAVE Obesity Research (COR)-I, COR-II, COR-Behavioral Modification (BMOD) en COR-Diabetes Mellitus (DM). Alle studies hadden een follow-up van 56 weken. De studiepopulatie van de COR-I, COR-II en COR-BMOD studies betrof patiënten met een BMI van  $\geq 30$ -45 kg/m<sup>2</sup> of een BMI van  $\geq 27$ -45 kg/m<sup>2</sup> in combinatie met hypertensie en/of dislipidemie. Exclusiecriteria betroffen de aanwezigheid van type 1 of type 2 diabetes, een cerebrovasculaire-, cardiovasculaire-, nier- of leveraandoening. In de drie maanden voorafgaand aan de studie mochten patiënten niet meer dan 4 kg in gewicht zijn aangekomen of afgevallen. In de COR-DM studie werden patiënten met een BMI van  $\geq 27$ -45 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c tussen 7% en 10% en nuchtere bloedglucosewaarde  $< 11,5$  mmol/l geïncludeerd. De systolische en diastolische bloeddruk moesten respectievelijk  $< 145$  en  $> 95$  mm Hg zijn. In de vier studies werden in totaal 4536 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met GLI in combinatie met naltrexon/bupropion (3344 patiënten) of GLI in combinatie met placebo (1192 patiënten).

De kenmerken van de patiënten bij baseline kwamen overeen tussen de COR-I, COR-II en COR-BMOD studie. Patiënten in de COR-DM studie hadden gemiddeld een hogere leeftijd, grotere buikomtrek, en hogere systolische bloeddruk. Ook was de verhouding van vrouwen en mannen in de COR-DM studie evenrediger verdeeld; de overgrote meerderheid van de patiënten in de andere COR studies was vrouw.

In alle studies werd GLI in combinatie met naltrexon/bupropion vergeleken met GLI in combinatie met placebo. In dit rapport wordt met betrekking tot de klinische studies de term GLI gebruikt om een verlaagde calorie inname en verhoogde fysieke activiteit te omschrijven. In de COR studies werd patiënten geadviseerd om hun calorie inname te verlagen met 500 kcal onder hun geïndividualiseerde energiebehoefte. Daarnaast kregen zij advies over leefstijlaanpassingen, waaronder het verhogen van de fysieke activiteit. In de publicatie over de COR-DM studie werd dit omschreven als tenminste 30 minuten per dag lopen op de meeste dagen van de week. In de COR-BMOD studie werd dit aangevuld met gedragsverandering door middel van counseling. Deze 'GLI' bestond uit een intensief groepsprogramma, gegeven door diëtisten, gedragspsychologen of bewegingsspecialisten, en werden elke week in de eerste 16 weken, om de week in de volgende 12 weken, en daarna maandelijks gehouden.

Gewichtsafname was de primaire uitkomstmaat in alle vier de studies, gemeten als percentage gewichtsafname ten opzichte van baseline en het percentage patiënten met een gewichtsafname van  $\geq 5\%$ . Secundaire uitkomstmaten in de verschillende COR studies waren het percentage patiënten met een gewichtsafname van  $\geq 5\%$ , cardiometabole risicofactoren (onder andere verandering in bloeddruk, geglyceerd hemoglobine en cholesterol) en kwaliteit van leven, gemeten door middel van de IWQOL-Lite.

**Bijlage 5** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

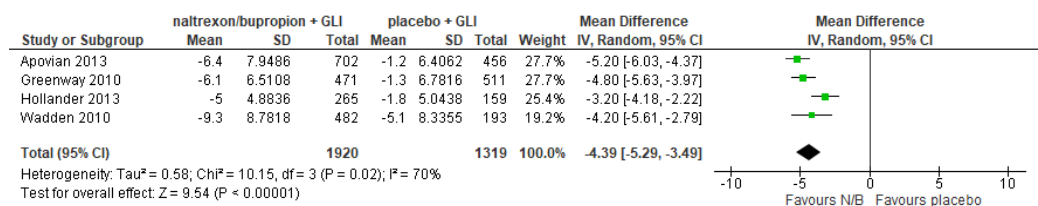
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

#### Gewichtsafname

##### **Percentage gewichtsverlies**

In alle COR studies werd in de interventie-armen (naltrexon/bupropion + GLI) een gemiddelde gewichtsafname bereikt van (meer dan) 5% aan het einde van de follow-up: -6,1% (SE±0,3) na 56 weken in de COR-I studie, -6,4% (SE±0,3) na 56 weken in de COR-II studie, -9,3% (SE±0,4) na 56 weken in de COR-BMOD studie en -5,0% (SE±0,3) na 56 weken in de COR-DM studie. Bij vergelijking met de placebo-arm werd een (klinisch relevante) afname van 5% niet bereikt. Het gepoolde gemiddelde verschil tussen naltrexon/bupropion en placebo is -4,39 (95% BI: -5,29 tot -3,49). De I<sup>2</sup> van 70% in de gepoolde analyse duidt op een grote inconsistentie tussen de individuele studieresultaten. Deze inconsistentie werd volledig verklaard door het insluiten van de COR-DM studie waarin patiënten met DM2 werden geïncludeerd. Het excluseren van deze studie heeft geen effect op (de conclusie die getrokken kan worden uit) het gepoolde gemiddelde verschil: -4,88 (95% BI: -5,42 tot -4,34; I<sup>2</sup>: 0%).

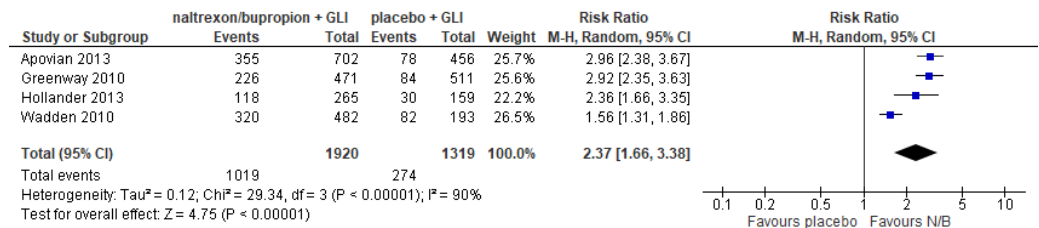


**Figuur 2.** Forest-plot meta-analyse gemiddeld percentage gewichtsafname

##### **Percentage patiënten met 5% gewichtsafname of meer**

In alle COR studies bereikten statistisch significant meer patiënten in de interventie-arm een gewichtsafname van 5% of meer bij 56 weken follow-up vergeleken met de placebo-arm. In de COR-I studie was dit percentage bij naltrexon/bupropion behandelde patiënten 48% tegenover 16% bij patiënten die alleen GLI ontvingen. Deze percentages waren respectievelijk 50,5% en 17,1% in de COR-II studie, 66,4% en 42,5% in de COR-BMOD studie en 44,5% en 18,9% in de COR-DM studie. Het bijbehorende gepoolde relatieve risico tussen naltrexon/bupropion en placebo van 2,37 (95% BI: 1,66 tot 3,38) is klinisch relevant op basis van de default klinische relevantiegrens. De I<sup>2</sup> van 90% in de gepoolde analyse duidt op een grote inconsistentie tussen de individuele studieresultaten. Deze inconsistentie werd volledig verklaard door het insluiten van de COR-BMOD studie waarin een intensiever leefstijlprogramma werd toegepast. Het gepoolde relatieve risico van de

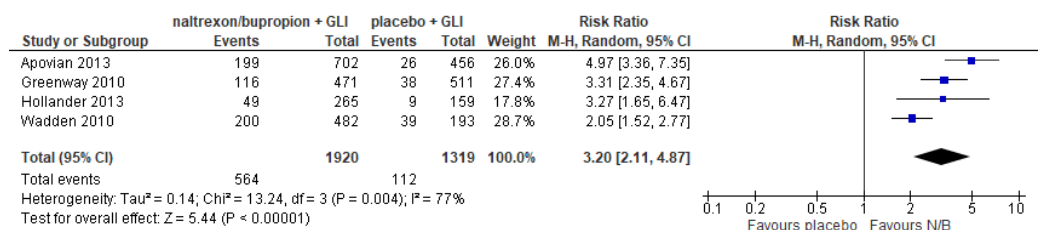
COR-I, COR-II en COR-DM studie was 2,84 (95% BI: 2,47 tot 3,26; klinisch relevant op basis van default klinische relevantiegrens; I<sup>2</sup>: 0%).



**Figuur 3.** Forest-plot meta-analyse percentage patiënten met ≥5% gewichtsafname

### Percentage patiënten met 10% gewichtsafname of meer

In alle COR studies bereikten statistisch significant meer patiënten in de interventie-arm een gewichtsafname van 10% of meer bij 56 weken follow-up vergeleken met de placebo-arm. In de COR-I studie werd bij 25% van de patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion een gewichtsafname van 10% of meer bereikt tegenover 7% bij patiënten die alleen GLI ontvingen. In de COR-II studie was dit percentage respectievelijk 28,3% en 5,7%, in de COR-BMOD studie 41,5% en 20,2% en in de COR-DM studie 18,5% en 5,7%. Het bijbehorende gepoolde relatieve risico tussen naltrexon/bupropion en placebo van 3,20 (95% BI: 2,11 tot 4,87) is klinisch relevant op basis van de default klinische relevantiegrens. De I<sup>2</sup> van 77% in de gepoolde analyse duidt op een grote inconsistentie tussen de individuele studieresultaten. Deze inconsistentie werd grotendeels verklaard wanneer de COR-BMOD studie werd uitgesloten waarin een intensiever leefstijlprogramma werd toegepast (I<sup>2</sup> van 24%). Het gepoolde relatieve risico van de COR-I, COR-II en COR-DM studie was 3,97 (95% BI: 3,11 tot 5,06; klinisch relevant op basis van default klinische relevantiegrens).



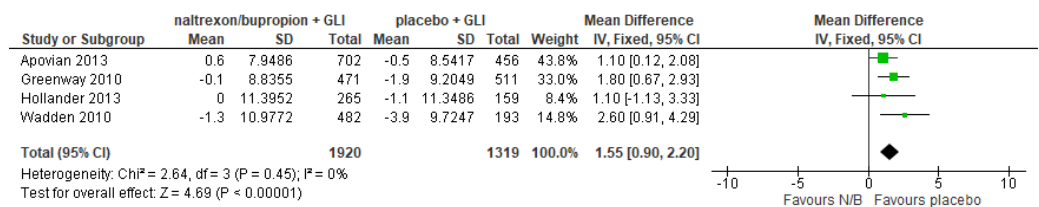
**Figuur 4.** Forest-plot meta-analyse percentage patiënten met ≥10% gewichtsafname

**Gradeconclusie:** Naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI resulteert in een statistisch significant effect op het gemiddelde percentage gewichtsafname, maar het is onzeker of behandeling met naltrexon/bupropion kan resulteren in een klinisch relevante gewichtsafname (lage kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs [gebruik van een surrogaatuitkomstmaat] en onnauwkeurigheid [het 95% BI overschrijdt de klinische relevantiegrens]). Naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI heeft een klinisch relevant effect op het percentage patiënten dat ≥5 of ≥10% lichaamsgewicht verliest (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege indirect bewijs).

## Cardiometabole risicofactoren

### Systolische bloeddruk

In alle COR studies lag de gemiddelde systolische bloeddruk bij baseline in de naltrexon/bupropion- en placebo-arm binnen de normaalwaarde van 140 mm Hg. Bij 56 weken follow-up werd in drie van de COR studies een statistisch significant verschil waargenomen in systolische bloeddruk tussen de behandelarmen. Het gepoolde gemiddelde verschil in mm Hg tussen naltrexon/bupropion en placebo is 1,55 (95% BI: -0,90 tot -2,20). Omdat de gemiddelde systolische bloeddruk bij baseline binnen de normaalwaarde lag, is het onduidelijk of het geobserveerde verschil klinisch relevant is. Behandeling met naltrexon/bupropion leidt tot een toename in systolische bloeddruk; het gemiddelde verschil in de studies is dus in het voordeel van de patiënten die niet behandeld werden met naltrexon/bupropion. Een toename in bloeddruk is een bekend effect van bupropion, deze uitkomstmaat is in de studie tevens als onderdeel van de veiligheidsbeoordeling meegenomen.



**Figuur 5.** Forest-plot meta-analyse gemiddeld verschil in systolische bloeddruk

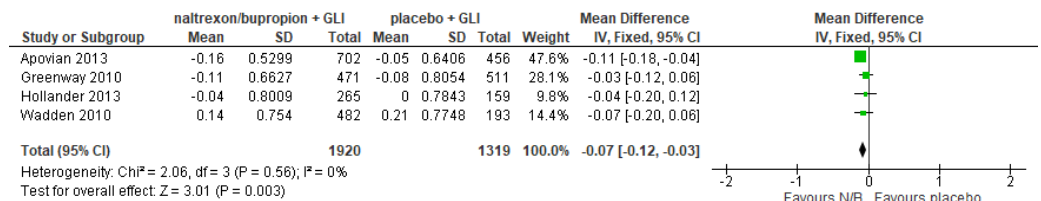
### Geglyceerd hemoglobine (HbA1c)

In de COR-DM studie werd HbA1c als secundaire uitkomstmaat meegenomen. In deze studie werd statistisch significant verschil in afname van HbA1c geobserveerd tussen de behandelarmen: -0,6% (SE±0,1) in de naltrexon/bupropion-arm tegenover -0,1% (SE±0,1) in de placebo-arm. Daarnaast werd gekeken naar het percentage patiënten dat de streefwaarde van 7,0% (53 mmol/mol) of lager bereikte na 56 weken follow-up. Dit betrof een percentage van 44,1% in de interventie-arm tegenover 26,3% in de placebo-arm (RR= 1.67; 95% BI 1.25 tot 2.24). Deze streefwaarde valt binnen de normaalwaarde van 5-8% zoals gerapporteerd in de CVRM richtlijn. Er kan worden gesteld dat statistisch significant meer patiënten die behandeld werden met naltrexon/bupropion de streefwaarde van HbA1c bereikten. Het relatieve risico is echter niet klinisch relevant: de onderste grens van het 95% BI overschrijdt de default klinische relevantiegrens. In de overige COR studies werd niet gerapporteerd over de cardiometabole risicofactor geglyceerd hemoglobine.

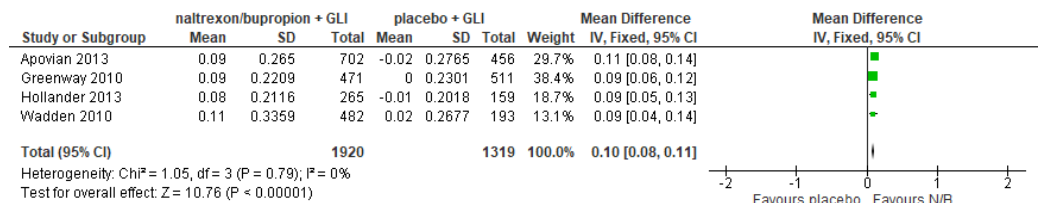
### LDL- en HDL-cholesterol

Gemiddeld hadden alle patiënten in de COR studies een HDL-cholesterolgehalte binnen de normaalwaarden 0,9-1,7 mmol/l voor mannen en 1,1-2,0 mmol/l voor vrouwen. In de COR-I en de COR-II studie hadden patiënten een gemiddeld LDL-cholesterolgehalte dat boven de normaalwaarde van <3 mmol/l lag (tussen de 3,0 en 3,1). In de COR-I studie werd LDL- en HDL-cholesterol gemeten in mmol/L. In de overige studies werd cholesterol uitgedrukt in mg/dL: een factor van 0,0259 is gebruikt om de gerapporteerde cholesterolwaarden om te rekenen naar mmol/L. Een statistisch significant verschil in LDL-cholesterol werd alleen bij 56 weken follow-up gerapporteerd in de COR-II studie. Het gepoolde gemiddelde verschil in LDL-cholesterol tussen de interventie-arm en de placebo-arm in de COR studies was -0,07 (95% BI: -0,12 tot -0,03). In alle COR studies werd een statistisch significant verschil gerapporteerd in HDL-cholesterol tussen de behandelarmen. Het gepoolde gemiddelde verschil in HDL-cholesterol was 0,10 (95% BI: 0,08 tot 0,12).

Het is onduidelijk of deze verschillen klinisch relevant zijn. Naast de onduidelijkheid over de klinische relevantie van de gerapporteerde effecten over de cardiometabole risicofactoren, zijn deze risicofactoren surrogaatuitkomstmaten voor morbiditeit en mortaliteit.



**Figuur 6.** Forest-plot meta-analyse gemiddeld verschil LDL-cholesterol

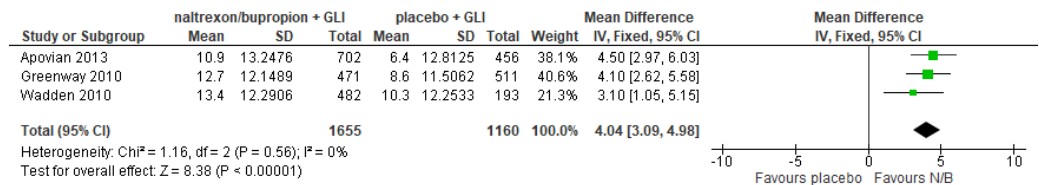


**Figuur 7.** Forest-plot meta-analyse gemiddeld verschil HDL-cholesterol

**Gradeconclusie:** Naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI resulteert in een statistisch significant effect op de cardiometabole risicofactoren systolische bloeddruk, LDL- en HDL-cholesterol, maar het effect is waarschijnlijk niet klinisch relevant (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege indirect bewijs [gebruik van een surrogaatuitkomstmaat]). Bij patiënten met DM2 resulteert naltrexon/bupropion weliswaar in statistisch significant groter percentage patiënten dat de HbA1c streefwaarde van 7,0% bereikt, maar het is onzeker of behandeling met naltrexon/bupropion kan resulteren in een klinisch relevante daling (lage kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs [gebruik van een surrogaatuitkomstmaat] en onnauwkeurigheid [het 95% BI overschrijdt de klinische relevantiegrens]).

#### Kwaliteit van leven

In de COR studies werd kwaliteit van leven gemeten met de *Impact of Weight on Quality of Life-Lite* vragenlijst. In de COR-I studie was behandeling met naltrexon/bupropion geassocieerd met een statistisch significant groter verschil in IWQOL score (12,7 punten) ten opzichte van baseline vergeleken met placebo (8,6 punten) bij 56 weken. In de COR-II studie werd in de interventie-arm een verschil van 10,9 punten gemeten ten opzichte van baseline tegenover 6,4 in de placebo-arm en in de COR-BMOD studie werd in de interventie-arm een verschil van 13,4 punten gemeten ten opzichte van baseline tegenover 10,3 in de placebo-arm. In alle COR studies werd in interventie-arm een klinisch relevante toename in kwaliteit van leven geobserveerd (MCID=7,7 tot 12 punten). Het gemiddelde verschil in kwaliteit van leven tussen de naltrexon/bupropion behandelde patiënten en de placebo-arm van 4,04 punten (95% BI: 3,09 tot 4,98) was echter niet klinisch relevant. Kwaliteit van leven werd niet uitgevraagd in de COR-DM studie.



**Figuur 8.** Forest-plot meta-analyse gemiddeld verschil in kwaliteit van leven

**Gradeconclusie:** Naltrexon/bupropion heeft geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven (bewijs van hoge kwaliteit).

### 3.3.1

#### Overige overwegingen

Het aantal patiënten dat voortijdig staakte met de behandeling was hoog. Het percentage stakers lag tegen de 50% in de COR studies bij 56 weken follow-up, zowel in de interventie-arm als de placebo-arm. Hoewel deze hoge uitval was verwacht in placebo-gecontroleerde studies in een obesitas populatie, kan dit leiden tot bias in de gevonden resultaten. De methode voor het imputeren van missende gegevens is van belang bij een hoog percentage uitval. In de COR studies is gebruik gemaakt van de *last observation carried forward* (LOCF) methode. Deze methode wordt echter niet als conservatief beschouwd. Het kan worden verwacht dat na stopzetting van de behandeling het gewicht bij baseline na enkele weken of maanden weer zal worden bereikt. Het gebruik van LOCF gebruikt de laagste waarde van het gewicht in de analyse. Het gebruik van *baseline observation carried forward* (BOCF) geeft een conservatieve schatting van het effect. Bij gebruik van BOCF behaalt het berekende gepoolde behandelingseffect in gemiddelde gewichtsafname van naltrexon/bupropion tegenover placebo (tevens) niet de grens van klinische relevantie. In de EPAR wordt beschreven dat sensitiviteitsanalyses over meerdere datasets en het gebruik van verschillende imputatiemethoden voor ontbrekende gegevens, waaronder het gebruik van een aangepaste intention-to-treat analyse, een *completers* analyse, een per protocol analyse, analyse van een *repeated measures mixed effects* model en een BOCF analyse, belangrijk waren vanwege het hoge uitvalpercentage in de studies. Deze analyses gaven resultaten die consistent waren met die van de resultaten gepresenteerd bij de gunstige effecten. Wanneer gekeken wordt naar het eindpunt percentage patiënten dat 10% of meer gewichtsafname bereikt, werden percentages van 13,4% tot 30,3% bij behandeling met naltrexon/bupropion en percentages van 4,2% tot 17,3% voor patiënten behandeld met placebo geobserveerd met de BOCF methode.<sup>[20]</sup>

Behandeling van overgewicht en obesitas heeft uiteindelijk tot doel om morbiditeit en mortaliteit te reduceren (harde uitkomstmaten). Bij het bepalen van de waarde van naltrexon/bupropion (in combinatie met GLI) bij de behandeling van obesitas is gebruik gemaakt van surrogaatuitkomstmaten. Op basis van de default klinische relevantiegrens, bereiken klinisch relevant meer patiënten 5% of meer gewichtsafname bij 56 weken follow-up met naltrexon/bupropion + GLI (53%) vergeleken met alléén GLI (21%). Dit is tevens het geval voor het percentage patiënten dat 10% of meer gewichtsafname bereikt (29% tegenover 9%). In de COR studies wordt een gemiddelde gewichtsafname tussen de 5 en 9% bereikt in de interventie-arm, bij vergelijking met de placebo-arm werd een klinisch relevante afname van 5% echter (gemiddeld) niet bereikt.<sup>[13-16]</sup> Een langer prospectief onderzoek is nodig om het effect van gewichtsverlies op morbiditeit en mortaliteit aan te kunnen tonen.

Het effect van naltrexon/bupropion op de surrogaatuitkomstmaten cardiometabole risicofactoren (systolische bloeddruk, geglyceerd hemoglobine, LDL- en HDL

cholesterol) is onduidelijk. Gemiddeld hadden alle patiënten bij baseline waarden voor systolische bloeddruk en cholesterol binnen of onder de gestelde normaalwaarden. In de COR-DM studie werd het effect van naltrexon/bupropion op geglyceerd hemoglobine (HbA1c) onderzocht. Alle patiënten hadden bij aanvang van de studie een waarde van >8%; dit was een inclusiecriteria in de studie. Gemiddeld werd een verschil van -0,5% (-5,5 mmol/mol) geobserveerd tussen de behandelarmen. Tevens bereikte een statistisch significant groter percentage patiënten een HbA1c-waarde van 7% of minder (53 mmol/mol); deze waarde ligt binnen de range van normaalwaarden van 5-8%. De klinische relevantie van deze resultaten is echter onduidelijk. De effectiviteit van naltrexon/bupropion lijkt wel overeen te komen tussen patiënten met en zonder DM2. Daarnaast wordt er in de COR studies geen klinisch relevant placebo-gecontroleerd effect geobserveerd met betrekking tot kwaliteit van leven, een uitkomstmaat die door de beroepsgroep als belangrijk wordt beschouwd.

In de SmPC wordt een stopregel beschreven waarbij geldt dat de behandeling met naltrexon/bupropion gestaakt dient te worden wanneer na 16 weken geen gewichtsafname van 5% is bereikt.<sup>[1]</sup> In een post-hoc analyse is het effect van vroege gewichtsafname met naltrexon/bupropion als voorspeller voor een klinisch relevante gewichtsafname bij 56 weken follow-up onderzocht.<sup>[17]</sup> Een gewichtsafname van  $\geq 5\%$  bij 16 weken follow-up was de beste voorspeller voor een gewichtsafname van  $\geq 5\%$  bij 56 weken en werd gebruikt als criterium voor het onderscheiden van vroege responders. Daarnaast werden analyses uitgevoerd bij patiënten die de gehele studieperiode hebben afgerond ('*completers*'). Bij patiënten die zowel een gewichtsafname van  $\geq 5\%$  bij 16 weken follow-up bereikten als de gehele behandeling afronden, bereikte 85% een gewichtsafname van  $\geq 5\%$  en 57% een gewichtsafname van  $\geq 10\%$  bij 56 weken follow-up bij gebruik van naltrexon/bupropion. Deze percentages waren respectievelijk 53% en 29% in de gehele analysepopulatie. Een gemiddelde gewichtsafname van 2,7% bij 56 weken follow-up werd behaald in *completers* die geen gewichtsafname van  $\geq 5\%$  bij 16 weken follow-up bereikten. Deze post-hoc analyse heeft als keerzijde dat de randomisatie verstoord is, wat mogelijk leidt tot bias in de gevonden resultaten.

In de CHMP richtlijn voor de klinische beoordeling van geneesmiddelen voor gewichtsmanagement wordt aangegeven dat de optimale behandelduur niet bekend is.<sup>[8]</sup> Eerdere studies laten zien dat het effect van een obesitasbehandeling stopt zodra gestaakt wordt met de behandeling. Volgens deze richtlijn dienen klinische studies een behandelduur van tenminste één jaar te hanteren. In de COR-I werd een piek in gewichtsafname over het algemeen bereikt tussen de 28 en 36 weken follow-up.<sup>[13]</sup> In een open-label studie met een '*real-world*' studieopzet (patiënten in de interventiegroep dienden de behandeling te staken na 16 weken wanneer niet 5% of meer gewichtsafname werd bereikt), werd de gewichtsafname die werd bereikt bij 26 weken gehandhaafd na 78 weken follow-up.<sup>[18]</sup> Langere follow-up gegevens ontbreken.

De COR studies waren niet dusdanig opgezet om follow-up metingen uit te voeren om *rebound*-effecten en het effect van stopzetting van het geneesmiddel op eetlust en gewichtsbeheersing te beoordelen. Het is uit deze studies niet bekend of het gewichtsverlies dat is bereikt na bijvoorbeeld een jaar behandeling met naltrexon/bupropion wordt gehandhaafd na stopzetting van de therapie omdat een adequate follow-up periode na de behandelingsperiode geen deel uitmaakte van de onderzoekopzet. Tussentijdse gegevens van een fase 3b onderzoek naar cardiovasculaire events, waaronder follow-up gedurende een langere periode na stopzetting van de therapie, suggereren echter dat beëindiging van de behandeling met naltrexon/bupropion gepaard gaat met een significante gewichtstoename.<sup>[21]</sup>

Het is onduidelijk of het staken van de behandeling op langere termijn zou resulteren in een *rebound* boven de niveaus die bij baseline werden waargenomen.<sup>[20]</sup> Er is geen maximale duur van de behandeling opgenomen in de SmPC, maar de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient elk jaar opnieuw te worden beoordeeld.<sup>[20, 1]</sup>

In de EPAR wordt omschreven dat de registratiehouder de interactie tussen de behandeling met naltrexon/bupropion en BMI onderzocht heeft in de COR studies. Voor het primaire eindpunt (gewichtsverandering ten opzichte van baseline) werd het grootste verschil tussen naltrexon/bupropion en placebo waargenomen bij patiënten met een aanvankelijke BMI <30 kg/m<sup>2</sup>. Dit resultaat ligt echter niet in de lijn der verwachting. Een soortgelijk patroon werd gezien voor het categorische eindpunt 5% gewichtsverlies, hoewel deze interactie niet statistisch significant was. Tussentijdse gegevens van een fase 3b onderzoek naar cardiovasculaire events met aanzienlijk grotere patiëntenaantallen laten echter een tendens zien dat een groter deel van de patiënten een gewichtsverlies van >10% bereikt bij een toenemende BMI.<sup>[21]</sup> Er wordt daarom geconcludeerd dat naltrexon/bupropion ook bij patiënten in de hoge BMI-groepen klinisch relevant gewichtsverlies veroorzaakt.<sup>[20]</sup>

In de herziene Zorgstandaard Obesitas, zoals deels gepubliceerd in een recent artikel in de NTVG, ziet de beroepsgroep een plaats voor farmacotherapie bij de tweedelijnsbehandeling van obesitas.<sup>[7]</sup> Momenteel zijn er in Nederland voor gewichtsreductie drie middelen geregistreerd: orlistat (Xenical®), naltrexon/bupropion (Mysimba®) en liraglutide (Saxenda®). Op dit moment zijn deze geneesmiddelen voor de indicatie overgewicht/obesitas nog niet opgenomen in het basispakket. In een recente systematische review en netwerk meta-analyse van Shi et al. is het gewichtsverlagende effect en veiligheid van geneesmiddelen, als aanvulling op leefstijlaanpassingen, voor gewichtsbeheersing bij obesitas en overgewicht onderzocht.<sup>[19]</sup> Zowel naltrexon/bupropion als liraglutide lieten een groter effect zien op het percentage patiënten dat ≥5% gewichtsafname bereikt ten opzichte van alleen leefstijlaanpassingen (OR=5,0; 95% BI 3,5 tot 7,3 voor naltrexon/bupropion en OR=4,9; 95% BI 3,8 tot 6,4 voor liraglutide). Zowel naltrexon/bupropion als liraglutide waren geassocieerd met een hogere kans op staken vanwege ongunstige effecten (OR=2,7; 95% BI 2,1 tot 3,4 voor naltrexon/bupropion en OR=2,5; 95% BI 1,8 tot 3,3 voor liraglutide). Naltrexon/bupropion resulteerde in de meeste (gastro-intestinale) ongunstige effecten (OR=3,9; 95% BI 2,9 tot 5,1 voor naltrexon/bupropion en OR=3,1; 95% BI 2,6 tot 3,7 voor liraglutide).

### 3.4 Ongunstige effecten

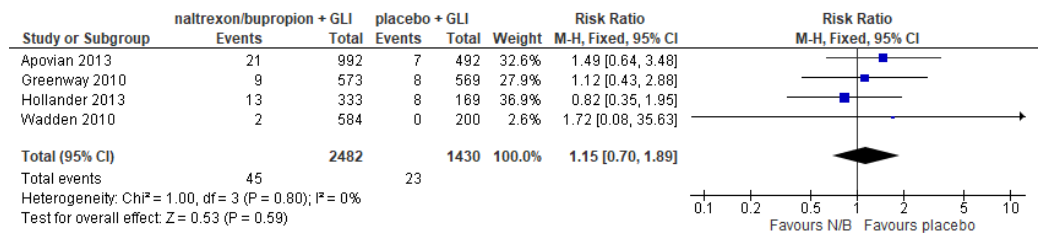
De totale veiligheidspopulatie voor naltrexon/bupropion zoals omschreven in de SmPC bestond uit 4754 patiënten, waarvan 3239 patiënten werden behandeld met naltrexon/bupropion en 1515 patiënten met placebo gedurende 56 weken. De meest gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling waren gastro-intestinale bijwerkingen zoals nausea, obstipatie, braken, droge mond, en duizeligheid. Tabel 4 geeft een overzicht van de meest frequent (≥1%) gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten die naltrexon/bupropion als vaste dosiscombinatie ontvingen.

**Tabel 4.** Ongunstige effecten van naltrexon/bupropion volgens de SmPC

naltrexon/bupropion	
<b>meest frequent</b>	<i>Zeer vaak</i> ( $\geq 1/10$ ) Hoofdpijn, nausea, obstipatie, braken
	<i>Vaak</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Angst, slaperigheid, duizeligheid, tremor, dysgeusie, lethargie, slaperigheid, tinnitus, vertigo, palpities, snellere hartslag, opvliegers, hypertensie, verhoogde bloeddruk, droge mond, bovenbuikpijn, buikpijn, hyperhidrose, pruritus, alopecie, uitslag, vermoeidheid, zich zenuwachtig voelen, geïrriteerdheid

**Incidentie (interventiegerelateerde) ernstige ongunstige effecten**

In de COR studies traden bij 45 van de 2482 (1,8%) met naltrexon/bupropion behandelde patiënten ernstige ongunstige effecten (SAE's) op tegenover 23 events bij 1430 patiënten behandeld met placebo (1,6%). Het gepoolde relatieve risico is 1,15 (95% BI: 0,70 tot 1,89).

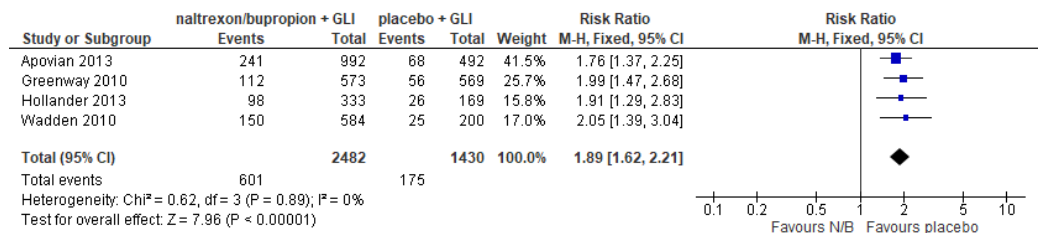


**Figuur 9.** Forest-plot meta-analyse ernstige ongunstige effecten

**Gradeconclusie:** Door het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk of naltrexon/bupropion resulteert in een klinisch relevant effect op ernstige ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit vanwege onnauwkeurigheid [het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de beide default klinische relevantiegrenzen]).

**Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten**

In de COR studies staakten 601 patiënten in de interventie-arm (24,2%) en 175 patiënten in de placebo-arm (12,2%) voortijdig de behandeling. In de patiënten behandeld met naltrexon/bupropion waren nausea, hoofdpijn, duizeligheid en braken de voornaamste reden voor het staken van de behandeling. Het gepoolde relatieve risico is 1,89 (95% BI: 1,62 tot 2,21).



**Figuur 10.** Forest-plot meta-analyse stakers ten gevolge van ongunstige effecten

**Gradeconclusie:** Naltrexon/bupropion resulteert in een klinisch relevante verhoging

van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van hoge kwaliteit).

### 3.4.1

#### *Overige overwegingen*

Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking bij ongeveer een derde van de patiënten behandeld met naltrexon/bupropion vergeleken met ongeveer 7% van de patiënten behandeld met placebo. Bij behandeling met naltrexon/bupropion bereikte de misselijkheid een piek binnen 4 weken en verdween bij de meeste patiënten na 24 weken, maar het was een van de voornaamste redenen voor het staken van de behandeling. Medicijnen tegen misselijkheid waren toegestaan, maar het daadwerkelijke gebruik was zeer beperkt. De bijwerkingen misselijkheid, constipatie, braken, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn en slapeloosheid komen overeen met de veiligheidsprofielen voor de afzonderlijke componenten van naltrexon en bupropion. Patiënten met DM2 ervoeren meer bijwerkingen dan patiënten zonder DM2. Behandeling met naltrexon/bupropion ging gepaard met een hogere incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen, maar dit werd door de CHMP niet als een groot veiligheidsprobleem beschouwd.<sup>[20]</sup> Er zijn geen veiligheidsgegevens bij langdurig gebruik van naltrexon/bupropion.

Van bupropion is bekend dat het sympathicomimetische effecten heeft en daarom is cardiovasculaire veiligheid een belangrijk aandachtspunt voor naltrexon/bupropion. Over het algemeen wordt verwacht dat gewichtsverlies gepaard gaat met gunstige cardiovasculaire effecten, waaronder op de surrogaatuitkomstmaat bloeddruk. Naltrexon/bupropion was echter geassocieerd met kleinere verlagingen (of verhogingen) van de systolische en diastolische bloeddruk dan placebo. De slechtere prestatie van naltrexon/bupropion bij het verlagen van de bloeddruk in vergelijking met placebo was een consistente bevinding, ongeacht de analysemethode (bloeddruk als continue of categoriale variabele). De noodzaak om de behandeling te staken bij (zorgen om) een verhoogde bloeddruk is daarom opgenomen in de waarschuwingssectie van de SmPC.<sup>[20, 1]</sup>

### 3.5

#### **Ervaring**

De ervaring met naltrexon/bupropion is weergegeven in **Tabel 5**. Er is ruime ervaring opgedaan met de losse componenten naltrexon en bupropion, beide middelen zijn sinds 1985 wereldwijd in de handel. De vaste dosiscombinatie naltrexon/bupropion is in 2014 in de Verenigde Staten geregistreerd onder de merknaam Contrave®. Er zijn wereldwijd ruim 4,5 miljoen voorschriften afgeleverd, overeenkomend met circa 360.000 patiëntjaren. In Nederland is de ervaring beperkt. Er kan gesteld worden dat buiten Nederland ruime ervaring is opgedaan met het gebruik van naltrexon/bupropion.

**Tabel 5:** Ervaring met naltrexon/bupropion vergeleken met GLI

	<i>naltrexon/bupropion</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>	

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

#### *Contra-indicaties*

Naltrexon/bupropion is gecontra-indiceerd bij patiënten met eindstadium nierfalen, bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en bij patiënten met ongereguleerde hypertensie. Overige contra-indicaties staan vermeld in de SmPC.

#### *Specifieke groepen*

Naltrexon/bupropion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 65 jaar en wordt niet aanbevolen bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion twee tabletten (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds). Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis.

Naltrexon/bupropion wordt niet aanbevolen voor patiënten met matige leverfunctiestoornis. Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis naltrexon/bupropion twee tabletten (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds).

Naltrexon/bupropion mag niet tijdens de zwangerschap en niet door vrouwen die momenteel zwanger trachten te raken worden gebruikt. Vanwege de beperkte informatie over de systemische blootstelling aan naltrexon en bupropion in zuigelingen/pasgeborenen die borstvoeding krijgen, kan een risico voor de pasgeborene of zuigeling niet worden uitgesloten. Naltrexon/bupropion mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van naltrexon/bupropion bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom dient naltrexon/bupropion niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

#### *Interacties*

Er worden in de SmPC een aantal interacties vermeld; naltrexon/bupropion mag niet gebruikt worden in combinatie met monoamineoxidaseremmers en opioïde analgetica. Daarnaast geldt er een interactie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450- (CYP-) enzymen en CYP2D6-substraten, CYP2B6-induceerders,-remmers en -substraten en OCT2-substraten.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

De veiligheid en tolerantie van naltrexon/bupropion dient regelmatig te worden beoordeeld.

De behandeling met naltrexon/bupropion dient te worden gestaakt indien er zorgen bestaan betreffende de veiligheid of tolerantie van de voortgezette behandeling, waaronder zorgen over verhoogde bloeddruk.

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Naltrexon/bupropion is weergegeven in **Tabel 6**.

**Tabel 6:** Gebruiksgemak van naltrexon/bupropion vergeleken met GLI

	<i>naltrexon/bupropion</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags: twee tabletten 's ochtends en twee tabletten 's avonds



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

In vier geblindeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij patiënten met een BMI van 30 kg/m<sup>2</sup> of hoger of 27 kg/m<sup>2</sup> of hoger in combinatie met een comorbiditeit laat naltrexon/bupropion als aanvulling op GLI ten opzichte van alléén GLI geen klinisch relevant effect (MCID: ≥5%) zien op het percentage gewichtsafname na 56 weken follow-up. Het percentage patiënten dat ≥5% en ≥10% gewichtsafname na behandeling met naltrexon/bupropion vertoont is wel klinisch relevant ten opzichte van alléén GLI. Het effect van naltrexon/bupropion op cardiometabole risicofactoren en kwaliteit van leven is (waarschijnlijk) niet klinisch relevant. Het is onduidelijk of behandeling met naltrexon/bupropion leidt tot een klinisch relevante toename in ernstige ongunstige effecten, er staken echter wel klinisch relevant meer naltrexon/bupropion-behandelde patiënten de therapie ten opzichte van alleen GLI vanwege (gastro-intestinale) bijwerkingen.

Er zijn geen aanwijzingen dat het effect van naltrexon/bupropion in de COR studies afhankelijk is van de BMI bij aanvang. De effectiviteit van naltrexon/bupropion lijkt op basis van de geïncludeerde studies overeen te komen tussen patiënten met en zonder DM2. Post-hoc analyses lieten zien dat een afkappunt van ≥5% gewichtsafname bij 16 weken follow-up een goede voorspeller was voor gewichtsafname van ≥5% bij 56 weken follow-up. Ruim de helft van de vroege responders die de gehele behandeling afronden in de interventie-arm bereikte een gewichtsafname van ≥10% bij 56 weken follow-up. Een overeenkomende stopregel is opgenomen in de SmPC waarin wordt vermeld dat de behandeling na 16 weken gestaakt dient te worden wanneer het aanvankelijke gewicht niet ten minste 5% is afgenomen. Er zijn geen gegevens over de effectiviteit na 56 weken gebruik van naltrexon/bupropion, hoewel in een open-label studie het effect van naltrexon/bupropion tot 78 weken werd aangehouden. Resultaten uit een additionele studie suggereren dat het behandelingseffect van naltrexon/bupropion afneemt na stoppen met de behandeling. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient elk jaar opnieuw te worden beoordeeld.

### 4.2 Eindconclusie

Naltrexon/bupropion voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht (BMI 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van alléén GLI. De behandeling met naltrexon/bupropion dient te worden gestaakt wanneer na 16 weken het aanvankelijke gewicht niet ten minste 5% is afgenomen.



## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Eerste keus in de behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen is een (intensieve) gecombineerde leefstijlinterventie (GLI; bestaande uit gezonde voeding, verhogen lichaamsactiviteit en eventueel psychologische begeleiding). Volgens de Zorgstandaard Obesitas van het Partnerschap Obesitas Nederland kan bij onvoldoende effect van GLI, farmacotherapie ter ondersteuning van GLI bij specifieke groepen volwassenen worden toegepast in de tweedelijnszorg. Volwassenen met morbide obesitas komen onder bepaalde voorwaarden in aanmerking voor bariatrische chirurgie.

### 5.2 Nieuw advies

Eerste keus in de behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen is een (intensieve) gecombineerde leefstijlinterventie (GLI; bestaande uit gezonde voeding, verhogen lichaamsactiviteit en eventueel psychologische begeleiding). Volgens de Zorgstandaard Obesitas van het Partnerschap Obesitas Nederland kan bij onvoldoende effect van GLI, farmacotherapie ter ondersteuning van GLI bij specifieke groepen volwassenen worden toegepast in de tweedelijnszorg. Volwassenen met morbide obesitas komen onder bepaalde voorwaarden in aanmerking voor bariatrische chirurgie.

Naltrexon/bupropion is op dit moment nog niet opgenomen in de huidige Nederlandse behandelrichtlijnen voor obesitas. Bij patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht (BMI 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten) kan naltrexon/bupropion als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie worden ingezet om een gewichtsafname van 5% of meer te bereiken. De kans op gewichtsbehoud na staken van de therapie is klein en het gebruik gaat gepaard met de kans op gastro-intestinale bijwerkingen. De behandeling na 16 weken gebruik staken wanneer het aanvankelijke gewicht niet ten minste 5% is afgenomen.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in februari 2022 met de volgende zoektermen:

Zoekterm PubMed:

(naltrexone AND bupropion) AND (obesity OR overweight) AND (clinical trial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter] OR randomized controlled trial[Filter])

Zoekterm Cochrane library:

(naltrexone AND bupropion) AND (obesity OR overweight)

Filters: Publication type: Cochrane Reviews



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Greenway, 2010  COR-I	Geblyndeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, 56 weken	1742 patiënten (583 in de interventie arm [NB32], 578 in de interventie arm [NB16], 581 in de controle arm)	Patiënten van 18-65 jaar met een BMI van $\geq 30$ -45 kg/m <sup>2</sup> ) of $\geq 27$ -45 kg/m <sup>2</sup> met gecontroleerde hypertensie of dislipidemie. Patiënten met DM2, CVD of een verschil van $\pm 4$ kg lichaamsgewicht in de 3 maanden voor randomisatie werden geëxcludeerd.	Interventie arm: Naltrexon 32 mg en bupropion 360 mg + GLI Controle arm: Placebo + GLI	<i>Primair:</i> - Percentage gewichtsverandering - Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies  <i>Secundair:</i> - Aantal patiënten met $\geq 10\%$ en $\geq 15\%$ gewichtsverlies - Cardiometabole risicofactoren - Kwaliteit van leven	Attrition bias, loss to follow-up. De COR-I studie had twee actieve armen, waarvan 1 met een lagere dosis (NB16). Alleen de geregistreerde dosis is meegenomen in de analyses.
Wadden, 2010  COR-BMOD	Geblyndeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, 56 weken	793 patiënten (591 in de interventie arm, 202 in de controle arm)	Patiënten van 18-65 jaar met een BMI van $\geq 30$ -45 kg/m <sup>2</sup> ) of $\geq 27$ -45 kg/m <sup>2</sup> met gecontroleerde hypertensie of dislipidemie. Patiënten met DM2, CVD of een verschil van $\pm 4$ kg lichaamsgewicht in de 3 maanden voor randomisatie werden geëxcludeerd.	Interventie arm: Naltrexon 32 mg en bupropion 360 mg + GLI+ Controle arm: Placebo + GLI+	<i>Primair:</i> - Percentage gewichtsverandering - Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies  <i>Secundair:</i> - Aantal patiënten met $\geq 10\%$ gewichtsverlies - Cardiometabole biomarkers - Kwaliteit van leven	Attrition bias, loss to follow-up

Apovian, 2013 COR-II	Geblindeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, 56 weken	1496 patiënten (1001 in de interventie arm, 495 in de controle arm)	Patiënten van 18-65 jaar met een BMI van $\geq 30$ -45 kg/m <sup>2</sup> of $\geq 27$ -45 kg/m <sup>2</sup> met gecontroleerde hypertensie of dislipidemie. Patiënten met DM2, CVD of een verschil van $\pm 4$ kg lichaamsgewicht in de 3 maanden voor randomisatie werden geëxcludeerd.	Interventie arm: Naltrexon 32 mg en bupropion 360 mg + GLI Controle arm: Placebo + GLI	Primair: - Percentage gewichtsverandering bij 28 weken - Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies bij 28 weken  Secundair: - Percentage gewichtsverandering bij 56 weken - Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies bij 56 weken - Cardiometabole biomarkers bij 28 weken - Kwaliteit van leven bij 28 weken	Attrition bias, loss to follow-up. Patiënten die niet 5% of meer gewichtsafname bereikten bij 28 weken follow-up, werden opnieuw gerandomiseerd naar dezelfde dosis (NB32) of een hogere dosis (NB48).
Hollander, 2013 COR-DM	Geblindeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, 56 weken	505 patiënten (335 in de interventie arm, 170 in de controle arm)	Patiënten van 18-70 jaar met een BMI van $\geq 27$ -45 kg/m <sup>2</sup> , HbA1c tussen 7% en 10% en nuchtere bloedglucosewaarde $< 207$ mg/dL. Systolische en diastolische bloeddruk moesten respectievelijk $< 145$ en $> 95$ mm Hg zijn.	Interventie arm: Naltrexon 32 mg en bupropion 360 mg + GLI Controle arm: Placebo + GLI	Primair: - Percentage gewichtsverandering - Aantal patiënten met $\geq 5\%$ gewichtsverlies  Secundair: - Aantal patiënten met $\geq 10\%$ gewichtsverlies - Cardiovasculaire risicofactoren - Glykemische controle	Attrition bias, loss to follow-up

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Halseth, 2016	Open-label studie



## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	2021 <sup>a</sup>	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) naltrexon/bupropion
EMA / CBG <sup>[20]</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) naltrexon/bupropion
PON <sup>[4]</sup>	2010	Zorgstandaard Obesitas
NHG <sup>[2]</sup>	2010	NHG-Standaard Obesitas

<sup>a</sup> Eerste versie van SmPC in 2015 gepubliceerd



## Bijlage 5: Baseline tabel

	COR-I <sup>[13]</sup>		COR-II <sup>[15]</sup>		COR-BMOD <sup>[14]</sup>		COR-DM <sup>[16]</sup>	
	Naltrexon/ Bupropion (N=583)	Placebo (N=581)	Naltrexon/ Bupropion (N=1001)	Placebo (N=495)	Naltrexon/ Bupropion (N=591)	Placebo (N=202)	Naltrexon/ Bupropion (N=335)	Placebo (N=170)
<b>Variabele</b>								
Geslacht, n (%)								
Vrouw	496 (85)	496 (85)	847 (84,6)	420 (84,8)	528 (89,3)	185 (91,6)	195 (58,2)	90 (52,9)
Man	87 (15)	85 (15)	154 (15,4)	75 (15,2)	63 (10,7)	17 (8,4)	140 (41,8)	80 (47,1)
Leeftijd, jaar (SD)	44,4 (11,1)	43,7 (11,1)	44,3 (11,2)	44,4 (11,4)	45,9 (10,4)	45,6 (11,4)	54,0 (9,1)	53,5 (9,8)
Gewicht, kg (SD)	99,7 (15,9)	99,5 (14,3)	100,3 (16,6)	99,2 (15,9)	100,2 (15,4)	101,9 (15,0)	104,2 (18,9)	105,1 (17,0)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup> (SD)	36,1 (4,4)	36,2 (4,0)	36,2 (4,5)	36,1 (4,3)	36,3 (4,2)	37,0 (4,2)	36,4 (4,8)	36,4 (4,5)
Buikomtrek, cm (SD)	108,8 (11,3)	110,0 (12,2)	109,0 (11,8)	108,6 (11,8)	109,3 (11,4)	109,0 (11,8)	115,6 (12,6)	114,3 (12,4)
Bloeddruk, mm Hg (SD)								
Systolisch	118,9 (9,9)	119,0 (9,8)	117,9 (10,0)	118,2 (10,5)	116,6 (10,1)	116,7 (10,9)	125,3 (10,9)	124,7 (9,7)
Diastolisch	77,1 (7,2)	77,3 (6,6)	76,7 (7,0)	76,8 (7,0)	78,0 (7,3)	77,1 (7,4)	77,3 (7,5)	77,6 (7,0)
Geglyceerd hemoglobine, % (SD)	-	-	-	-	-	-	8,0 (0,8)	8,0 (0,9)
LDL-cholesterol, mg/dl (SD)	3,08 (0,35) <sup>a</sup>	3,10 (0,90) <sup>a</sup>	120,5 (30,2)	116,8 (32,9)	109,5 (27,5)	109,2 (27,3)	100,2 (34,2)	101,0 (33,9)
HDL-cholesterol, mg/dl (SD)	1,34 (0,84) <sup>a</sup>	1,35 (0,35) <sup>a</sup>	51,8 (13,6)	51,6 (12,9)	53,6 (13,5)	55,3 (12,9)	46,2 (10,2)	46,1 (11,5)
Hypertensie, n (%) <sup>b</sup>	130 (22)	113 (19)	212 (21,2)	106 (21,4)	-	-	-	-
Dislipidemie, n (%) <sup>c</sup>	284 (49)	288 (50)	560 (55,9)	263 (53,1)	-	-	280 (83,6)	145 (85,3)

<sup>a</sup> Cholesterol uitgedrukt in mmol/L (SD). Cholesterolwaardes uitgedrukt in mg/dl kunnen omgerekend worden naar mmol/L door te vermenigvuldigen met 0,0259.

<sup>b</sup> Gediagnosticeerd bij baseline met hypertensie of voorgeschreven antihypertensivum.

<sup>c</sup> Gediagnosticeerd bij baseline met dislipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, lage HDL-cholesterol, of met ten minste een van de volgende waarden vóór de eerste dosis van de studiemedicatie: triglyceriden 2,26 mmol / L of meer, LDL-cholesterol 4,14 mmol / L of meer, totaal cholesterol 6,22 mmol/L of meer, HDL cholesterol minder dan 1,04 mmol/L.



## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Lack of Allocation concealment	Incomplete accounting of patients and outcome events	Selective outcome reporting	Other limitations	Randomization	Controlgroup	Blinding of patients	Blinding of caregivers	Blinding of outcome assessors
Wadden, 2010	+	-	+	?	+	+	+	+	+
Greenway, 2010	+	-	+	?	+	+	+	+	+
Apovian, 2013	+	-	+	?	+	+	+	+	+
Hollander, 2013	+	-	+	?	+	+	+	+	+



Voldoende



Weet niet/  
twijfelachtig



Onvoldoende/  
Afwezig

Toelichting *Other limitations*: In alle studies was de sponsor betrokken bij dataverzameling, interpretatie van de data en statistische analyses.



## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking naltrexon/bupropion als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie versus alléén GLI als aanvulling op een gecombineerde leefstijlinterventie, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met een comorbiditeit: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	[intervention]	[comparison]	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Percentage gewichtsverlies (follow up: 56 weken; MCID ≥5%)</b>												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	1920	1319	-	MD 4.39 lager (5.29 lager tot 3.49 lager)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>Percentage patiënten met ≥5% gewichtsafname (follow up: 56 weken; default MCID 0,75 – 1,25)</b>												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	1019/1920 (53.1%)	274/1319 (20.8%)	RR 2.37 (1.66 tot 3.38)	285 meer per 1.000 (from 137 meer tot 494 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Percentage patiënten met ≥10% gewichtsafname (follow up: 56 weken; default MCID 0,75 – 1,25)</b>												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	564/1920 (29.4%)	112/1319 (8.5%)	RR 3.20 (2.11 tot 4.87)	187 meer per 1.000 (from 94 meer tot 329 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	[intervention]	[comparison]	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Vershil in systolische bloeddruk (follow up: 56 weken; vastgesteld met: mm Hg; MCID ≤140 mm HG)**

4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	1920	1319	-	MD 1.55 hoger (0.9 hoger tot 2.2 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	------	------	---	--	------------------	----------

**Vershil in kwaliteit van leven score (follow up: 56 weken; vastgesteld met: IWQOL-Lite; Scale from: 0 tot 100; MCID= 7,7 – 12)**

3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1655	1160	-	MD 4.04 hoger (3.09 hoger tot 4.98 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	BELANGRIJK
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	------	------	---	--	--------------	------------

**Serious adverse events (follow up: 56 weken; default MCID 0,75 – 1,25)**

4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	45/2482 (1.8%)	23/1430 (1.6%)	RR 1.15 (0.70 tot 1.89)	2 meer per 1.000 (from 5 minder tot 14 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	----------------	----------------	----------------------------	---	--------------	----------

**Stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: 56 weken; default MCID 0,75 – 1,25)**

4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	601/2482 (24.2%)	175/1430 (12.2%)	RR 1.89 (1.62 tot 2.21)	109 meer per 1.000 (from 76 meer tot 148 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	------------------	------------------	----------------------------	---	--------------	----------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

**Toelichting**

- a. Gewichtsafname is een surrogaatuitkomstmaat voor de harde uitkomstmaten morbiditeit en mortaliteit.
- b. De onderste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 5%.
- c. Cardiometabole risicofactoren zijn een surrogaatuitkomstmaat voor morbiditeit en mortaliteit. De klinische relevantie van de waargenomen effecten is onduidelijk.
- d. Zowel de onderste als bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de (default) klinische relevantiegrens.



## Literatuur

1. SmPC naltrexon/bupropion (Mysimba®). 2021.
2. NHG-Standaard Obesitas. 2010.
3. College voor Zorgverzekeringen. Rapport Preventie bij overgewicht en obesitas: de gecombineerde leefstijlinterventie. 2009.
4. Partnerschap Overgewicht Nederland. Zorgstandaard Obesitas. 2010: pagina's. Geraadpleegd op via [https://www.partnerschapovergewicht.nl/wp-content/uploads/2020/03/PON\\_Zorgstandaard\\_Obesitas\\_2011\\_A4\\_v1\\_04.pdf](https://www.partnerschapovergewicht.nl/wp-content/uploads/2020/03/PON_Zorgstandaard_Obesitas_2011_A4_v1_04.pdf).
5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid We and Sport. Gecombineerde leefstijlinterventie. Retrieved 10-05, 2021, from <https://www.loketgezondleven.nl/zorgstelsel/gecombineerde-leefstijlinterventie>.
6. Van Rossum L, M.S. W, van der Voorn B, et al. Farmacotherapie voor obesitas. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2021; 165: D4907.
7. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas - obesitas. Retrieved 10-05, 2021, from [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/obesitas#obesitas\\_overzicht\\_indicatietekst](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/obesitas#obesitas_overzicht_indicatietekst).
8. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016.
9. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. Cell Metab 2016; 23: 591-601.
10. NHG. Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM). 2019.
11. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, et al. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. Obes Res 2001; 9: 102-11.
12. Crosby RD, Kolotkin RL and Williams GR. An integrated method to determine meaningful changes in health-related quality of life. J Clin Epidemiol 2004; 57: 1153-60.
13. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 595-605.
14. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring) 2011; 19: 110-20.
15. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring) 2013; 21: 935-43.
16. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36: 4022-9.
17. Fujioka K, Plodkowski R, O'Neil PM, et al. The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. Int J Obes (Lond) 2016; 40: 1369-75.
18. Halseth A, Shan K, Walsh B, et al. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. Obesity (Silver Spring) 2017; 25: 338-45.
19. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised

- controlled trials. Lancet 2022; 399: 259-69.
20. EMA. EPAR naltrexon/bupropion. 2015.
  21. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 990-1004.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van naltrexon/  
bupropion (Mysimba®) voor  
gewichtbeheersing bij volwassen patiënten  
met obesitas of overgewicht in combinatie  
met een comorbiditeit

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 15 maart 2022  
Status Definitief

## Colofon

Volgnummer	2021017038
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. C. Sweegers mevr. R. Efe
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Orexigen Pharmaceuticals Ireland Ltd.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—15
2.3	Kosten per patiënt per jaar—15
2.4	Aannames—16
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—17</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—21</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—23</b>



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als naltrexon/bupropion (Mysimba®) wordt opgenomen in het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Naltrexon/bupropion (Mysimba®) is geregistreerd voor de volgende indicatie:

- Als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van:
  - 30 kg/m<sup>2</sup> of meer (obesitas), of
  - 27 kg/m<sup>2</sup> tot 30 kg/m<sup>2</sup> (overgewicht) in aanwezigheid van een of meer met gewicht verband houdende comorbiditeiten (bijv. diabetes type 2, dislipidemie of gereguleerde hypertensie).<sup>1</sup>

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Naltrexon/bupropion is geïndiceerd als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit. In Nederland komt dit erop neer dat dit geneesmiddel in aanvulling op de gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) gegeven kan worden. In de paragrafen hieronder wordt dit verder uitgelegd.

Het Partnerschap Overgewicht Nederland (PON) is een koepelorganisatie van medische en paramedische beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties, wetenschappelijke en publieke gezondheidsorganisaties en zorgverzekeraars. Op de website van het PON staat een stappenplan voor de behandeling van patiënten met overgewicht en diabetes.<sup>2</sup> Voordat er gestart kan worden met een behandeling dient eerst te worden uitgezocht wat de oorzaak is van het overgewicht. Een ongezonde leefstijl is de meest voorkomende oorzaak. Bij deze patiënten is de GLI de eerste stap in de behandeling van overgewicht. Binnen een GLI wordt advies en begeleiding gegeven gericht op gezonde voeding, gezonde eetgewoontes en gezond bewegen. De GLI duurt in totaal 2 jaar.

De GLI is geïndiceerd voor patiënten met een:

- BMI  $>30$ ;
- BMI  $>25$  in combinatie met een ernstig vergrote buikomvang ( $\geq 102$  cm bij mannen en  $\geq 88$  cm bij vrouwen), andere cardiovasculaire risicofactoren en/of comorbiditeit(en) (artrose, slaapapneu, DM2, cardiovasculaire aandoeningen).

In de Zorgstandaard Obesitas wordt beschreven dat er een beperkte indicatie is voor medicatie en farmaceutische zorg. In 2022 wordt de herziening van de Zorgstandaard Obesitas verwacht. Als voorloper op de publicatie wordt in een recent gepubliceerd artikel van het NTVG de plaats voor farmaceutische zorg bij de behandeling van obesitas beschreven.<sup>3</sup>

- het erkende GLI programma niet succesvol is na één jaar behandeling;
- de patiënt een BMI heeft  $\geq 35$  en  $< 40$  met de aanwezigheid van ziekten die vooral de kwaliteit van leven beïnvloeden (artrose en slaapapneu) en ziekten die vooral de levensverwachting beïnvloeden (HVZ en DM2) EN een intensieve GLI volgt;

- de patiënt een BMI heeft  $\geq 40$  EN een intensieve GLI volgt.

Het is relevant om hierbij op te merken dat een intensieve GLI (ook wel GLI+ genoemd) nog nauwelijks wordt ingezet in Nederland. Patiënten met een hoge BMI (boven de 35 met comorbiditeit, of boven de 40) nemen veelal deel aan het standaard GLI programma. De beroepsgroep heeft aangegeven dat maximaal 120 patiënten deelnemen aan een GLI+ traject per jaar.

Daarnaast kan opgemerkt worden dat de geregistreerde indicatie van naltrexon/bupropion enigszins afwijkt van de criteria om te starten met de GLI. De registratiehouder van naltrexon/bupropion geeft echter aan dat de beroepsgroep van mening is dat het hier in de praktijk ongeveer om dezelfde patiënten gaat. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om niet nog extra te corrigeren voor deze verschillen.

Uit bovenstaande informatie volgt dat farmacotherapie alleen wordt ingezet bij patiënten die een GLI (+) volgen of hebben gevolgd. Een deel van de patiënten komt pas in aanmerking nadat zij een heel jaar de GLI hebben gevolgd. Dit zijn de patiënten met een **matig of sterk verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR)**. Een ander deel van de patiënten komt direct in aanmerking zodra zij starten met de GLI. Dit zijn de patiënten met een **extreem verhoogd GGR**. Zij kunnen deelnemen aan de standaard GLI of de GLI+. Zie ook tabel 1 voor meer informatie met betrekking tot de verschillende GGR niveaus.

**Tabel 1: Niveaus van gewichtsgelateerd gezondheidsrisico bij volwassenen.**

BMI kg/m <sup>2</sup>	Geen verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ en DM2	Verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ of DM2 door risicofactoren*	Comorbiditeit(en)**
$\geq 25$ BMI < 30	Licht verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
$\geq 30$ BMI < 35	Matig verhoogd	Matig verhoogd	Sterk verhoogd
$\geq 35$ BMI < 40	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd
BMI $\geq 40$	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd

\* Aanwezigheid 10-jaarsrisico van overlijden aan risicofactoren voor HVZ > 5% of aanwezigheid gestoord nuchtere glucose

\*\* Aanwezigheid van DM2, HVZ, slaapapneu en/of artrose.

Momenteel zijn er in Nederland drie geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van overgewicht/obesitas: liraglutide, orlistat en naltrexon/bupropion. De Nederlandse richtlijnen<sup>2,4</sup> doen geen uitspraak over een voorkeur voor een bepaald middel. Orlistat wordt vanwege de bijwerkingen nauwelijks gebruikt.<sup>3</sup> Liraglutide is een GLP1-agonist waarvan de dosis van 3 mg geregistreerd is voor gebruik in aanvulling op leefstijlinterventie bij patiënten met obesitas of overgewicht (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) die minimaal één comorbiditeit hebben die verband houdt met het gewicht van de patiënt.<sup>3</sup> Liraglutide is recentelijk door het Zorginstituut beoordeeld, voor gebruik in combinatie met de GLI. Er is daarbij een therapeutische meerwaarde vastgesteld ten opzichte van de GLI alleen. De beoordeling betrof alleen patiënten met een extreem verhoogd gezondheidsrisico. De budget impact kwam voor deze groep uit op €1,2 miljoen in het derde jaar na pakketopname.

Op dit moment zijn bovengenoemde drie geneesmiddelen voor de indicatie overgewicht/obesitas nog niet opgenomen in het basispakket.

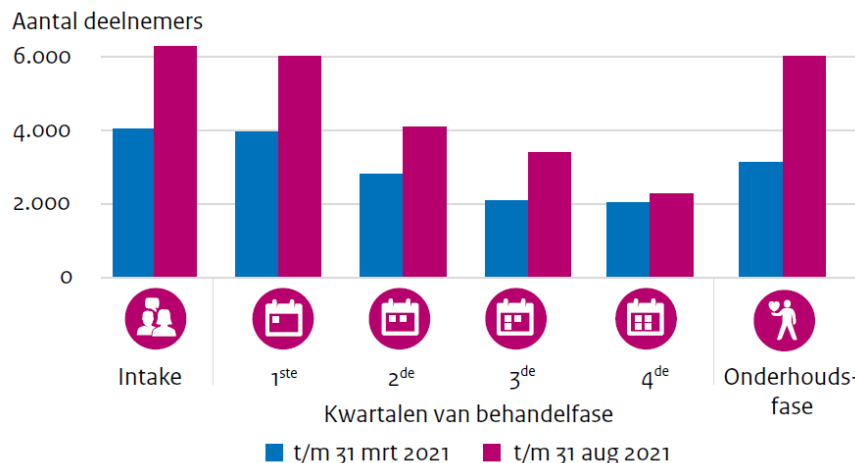
## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Een eerste stap in het berekenen van het aantal patiënten dat zal starten met naltrexon/bupropion is het vaststellen van het aantal patiënten dat start met een GLI. De GLI is sinds 2019 opgenomen in de basisverzekering. Om een inschatting te maken van het aantal patiënten dat zal starten met de GLI heeft het RIVM in 2018 een budgetimpactanalyse (BIA) gemaakt.<sup>5</sup> Het aantal patiënten werd voor de eerste 3 jaar geschat op respectievelijk: 4.908; 10.903 en 14.538 patiënten per jaar.

Middels een monitor wordt vanaf 2019 bijgehouden hoeveel patiënten er daadwerkelijk gestart zijn met de GLI. De monitor toont aan dat er in 2019 iedere maand steeds meer patiënten zijn gestart met de GLI. In 2020 is er echter een flinke daling te zien - waarschijnlijk komt dit door de COVID-19-pandemie waardoor veel groepslessen van de GLI niet door konden gaan. Het totaal aantal deelnemers (sinds 2019) bleef in augustus 2020 dan ook steken op ruim 8.500 patiënten, veel minder dan initieel ingeschat. Eind 2020 vond er echter een inhaalslag plaats. Volgens de laatste peiling (met gegevens tot en met augustus 2021) zijn er in totaal vanaf 2019 28.100 patiënten gestart met de GLI. De dataverzameling is echter niet helemaal compleet: gegevens over juni t/m augustus 2021 zijn nog incompleet.<sup>6,7,8</sup> In deze laatste monitor staat aangegeven dat de cijfers in 2022 naar verwachting uit zullen komen zoals initieel in de BIA van het RIVM werd ingeschat.

In deze BIA zal worden gerekend met een stuwmeer van patiënten dat direct in aanmerking komt voor naltrexon/bupropion zodra dit geneesmiddel wordt opgenomen in het verzekerde pakket. Dit zijn alle patiënten die eind augustus 2021 al in de onderhoudsfase zaten (zie figuur 1), maar ook een deel van de patiënten die op dat moment nog in kwartaal 2, 3 of 4 van de behandelfase zaten. Dit zijn allemaal patiënten die op het moment van pakketopname van naltrexon/bupropion al een jaar geleden met de GLI zijn begonnen. In navolging van de BIA van liraglutide gaat het Zorginstituut uit van een stuwmeer van 15.000 patiënten.



**Figuur 1: Deelnemers aan de GLI, verspreid over de verschillende onderdelen van de behandeling. Het gaat om cijfers tot en met maart 2021 (blauw) en tot en met augustus 2021 (paars), bron: GLI monitor.<sup>8</sup>**

Naast dit stuwmeer van patiënten zullen er jaarlijks nieuwe patiënten zijn die gedurende dat jaar in aanmerking komen voor behandeling met naltrexon/bupropion. Dit zijn ofwel patiënten die in dat jaar een heel jaar GLI hebben afgerond, ofwel patiënten met een extreem verhoogd GGR die direct bij start van de GLI in aanmerking komen voor farmacotherapie.

In de meest recente GLI monitor staat aangegeven dat er verwacht wordt dat de instroom van patiënten vanaf 2022 ongeveer gelijk zal zijn aan de geschatte aantallen uit de GLI BIA van het RIVM. Dit betreft 14.538 nieuwe patiënten per jaar.

Niet alle patiënten die starten met de GLI komen in aanmerking voor behandeling met naltrexon/bupropion. Het gaat hier om twee groepen patiënten die wel in aanmerking komen: de eerste groep heeft een extreem verhoogd GGR en komt direct bij start met de GLI in aanmerking voor medicatie. De tweede groep heeft een matig tot sterk verhoogd GGR en komt pas in aanmerking nadat zij een jaar de GLI gevolgd hebben en deze onvoldoende resultaat heeft gehad. Onvoldoende resultaat betekent hier: minder dan 5% reductie van het lichaamsgewicht. Hieronder wordt een inschatting gemaakt van de twee patiëntgroepen.

### 1) Patiënten met een extreem verhoogd GGR.

Uit de BIA van het RIVM valt op te maken dat ongeveer de helft van de patiënten die in aanmerking komen voor de GLI een BMI van boven de 30 heeft. Uit cijfers van het CBS over het jaar 2017 is vervolgens op te maken dat van deze groep patiënten met een BMI van boven de 30, gemiddeld genomen 16% een BMI tussen de 35 en 40 heeft en 6% een BMI boven de 40 heeft.\*

Van de patiënten met een BMI tussen de 35 en 40 komen alleen patiënten met comorbiditeit (zie hierboven) in aanmerking voor behandeling met naltrexon/bupropion. Het Zorginstituut doet hier de aanname dat 44% van de patiënten voldoet aan het criterium van comorbiditeit. Dit percentage is gebaseerd op cijfers uit de GLI monitor van maart 2021 – en is recentelijk ook gebruikt in de BIA van liraglutide voor deels dezelfde indicatie. Van de patiënten met een BMI boven de 40 komt iedereen in aanmerking voor behandeling met naltrexon/bupropion.

Het stuwmeer van patiënten dat volgens deze aanpak in aanmerking komt voor behandeling met naltrexon/bupropion wordt daarmee als volgt berekend:  $15.000 \times 50\%$  (BMI boven de 30)  $\times 16\%$  (BMI tussen de 35 en 40)  $\times 44\%$  (de patiënten met comorbiditeit) +  $15.000 \times 50\%$  (BMI boven de 30)  $\times 6\%$  (BMI boven de 40) = 978 patiënten.

Het aantal nieuwe patiënten dat volgens deze berekening in aanmerking komt voor behandeling met naltrexon/bupropion komt daarmee jaarlijks op:  $14.538 \times 50\% \times 16\% \times 44\% + 14.538 \times 50\% \times 6\% = 948$ .

Deze groep wordt nog aangevuld met 120 patiënten die jaarlijks starten met de GLI+ en daarmee direct in aanmerking komen voor behandeling met naltrexon/bupropion. Deze 120 patiënten moeten nog apart meegenomen

---

\*CBS data<sup>9</sup>: van de totale NL bevolking heeft 11% een BMI tussen 30-35; 2,3% een BMI tussen 35 en 40 en 0,9% een BMI van 40+ - dit is in totaal 14,2%. Wanneer we deze 14,2% opschalen naar 100% kunnen we stellen dat van de mensen met een BMI boven de 30, 77% een BMI heeft tussen 30-35 (want  $11\%/14,2\% = 77\%$ ). Hetzelfde is gedaan voor de overige twee BMI groepen, dit komt neer op 16% (BMI 35-40) en 6% (BMI 40+).

worden omdat zij niet in de overige berekeningen zitten waarbij steeds uit wordt gegaan van alle patiënten die een standaard GLI volgen.

## 2) Patiënten met een matig of sterk verhoogd GGR.

Deze patiënten komen pas in aanmerking voor naltrexon/bupropion nadat zij een jaar de GLI hebben gevolgd en onvoldoende resultaat hebben geboekt. Om te bepalen hoeveel patiënten het hele eerste jaar van de GLI afmaken worden twee bronnen gebruikt. In de BIA omtrent de GLI van het RIVM werd een percentage van ongeveer 82% genoemd. Uit resultaten van de GLI monitor blijkt dat dit percentage nu mogelijk een stuk hoger ligt: eind augustus 2020 waren er 6212 patiënten in de behandelingsfase en 236 in de onderhoudsfase. Een jaar later zaten er ongeveer 6.000 patiënten in de onderhoudsfase. Rekening houdend met de 236 patiënten die een jaar eerder al in de onderhoudsfase zaten, lijkt  $(6.000 - 236) / 6212 =$  ongeveer 93% door te stromen van de behandelingsfase naar de onderhoudsfase. Omdat de data uit de GLI monitor mogelijk nog niet helemaal compleet zijn, kiest het Zorginstituut ervoor om bovenstaande percentages te middelen en uit te gaan van 87,5%. Dit percentage wordt ook aangehouden voor het stuwmeer.<sup>†</sup>

Vervolgens moet worden vastgesteld hoeveel patiënten onvoldoende resultaat behalen met de GLI. Hiervoor gaat het Zorginstituut uit van een publicatie van een pilot van de GLI. In deze publicatie staat aangegeven dat van alle patiënten die een heel jaar de GLI hebben gevolgd, ongeveer 30% meer dan 5% is afgevallen.<sup>10</sup> Dit betekent dus dat 70% van de patiënten onvoldoende resultaat hebben ondervonden van de GLI.<sup>‡</sup>

Het stuwmeer van patiënten dat volgens deze berekening in aanmerking komt voor behandeling met naltrexon/bupropion komt daarmee op:  $15.000 - 978$  patiënten (zij hebben een extreem verhoogd GGR) =  $14.022 \times 87,5\%$  (maakt eerste jaar GLI af)  $\times 70\%$  (onvoldoende resultaat GLI) = 8.588 patiënten.

Het aantal nieuwe patiënten dat volgens deze berekening in aanmerking komt voor behandeling met naltrexon/bupropion komt daarmee jaarlijks op:  $14.538 - 948 = 13.590 \times 87,5\% \times 70\% = 8.324$ .

### Vervolgstappen voor de hierboven berekende patiëntenaantallen:

Er dient nog rekening te worden gehouden met de doorverwijzing van de patiënten van de eerste naar de tweede lijn. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij van plan zijn om de farmacotherapie bij obesitas voor te gaan schrijven in de tweede lijn. Niet alle patiënten zullen worden doorverwezen naar de tweede lijn en hiervoor moet worden gecorrigeerd. Een publicatie van het NIVEL geeft aan dat het doorverwijspercentage van de huisarts naar een internist ongeveer 15% is.<sup>11</sup> De verwachting is dat dit percentage toe zal nemen bij het beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen bij de behandeling van obesitas. Het zorginstituut gaat daarom uit van een verdubbeling van dit percentage (30%).

<sup>†</sup> Hoewel van een deel van deze patiënten al bekend is dat zij in de onderhoudsfase zitten (en het eerste jaar dus hebben afgemaakt) is het niet duidelijk of zij ten tijde van het beschikbaar komen van naltrexon/bupropion nog voldoen aan het criterium van bezig zijn met een 'caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit'. Om deze BIA niet overmatig complex te maken wordt ook voor het stuwmeer dit percentage van 87,5% aangehouden.

<sup>‡</sup> In de BIA van liraglutide is ook een scenario toegevoegd waarbij werd uitgegaan van minimaal 4% gewichtsreductie. Voor naltrexon/bupropion is het onbekend hoeveel patiënten voldoen aan dit criterium, en dus kan een dergelijk scenario niet zomaar doorgerekend worden.

Een volgende stap in het berekenen van de patiëntaantallen betreft de marktpenetratie. Hierbij wordt uitgegaan van 40%, 60% en 80% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie. In tabel 2 staan de patiëntaantallen per jaar. Hierbij zijn de patiënten met een extreem, matig en sterk verhoogd GGR samengenomen.

**Tabel 2: Patiëntaantallen voor en na het toepassen van de marktpenetratie percentages. Deze percentages staan tussen haakjes en lopen op van 40% naar 60% naar 80% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na opname in het pakket.**

	stuwmeer (40%)	nieuw jaar 1 (40%)	nieuw jaar 2 (60%)	nieuw jaar 3 (80%)
Patiënten met extreem verhoogd GGR	293	284	284	284
Patiënten met matig/sterk verhoogd GGR	2577	2497	2497	2497
GLI+ patiënten	0	36	36	36
Totaal zonder marktpenetratie	2.870	2.818	2.818	2.818
Totaal na toepassen marktpenetratie	1.148	1.127	1.691	2.254

*Door afrondingen kunnen de aantallen hier en daar wat afwijken.*

Om een accurate berekening te maken van de totale budgetimpact worden de patiënten tot slot nog onderverdeeld in verschillende groepen. Dit onderscheid is nodig omdat niet alle patiënten even lang behandeld zullen worden.

Hieronder worden de verschillende groepen kort omschreven:

1. Patiënten uit ofwel het stuwmeer, ofwel nieuwe patiënten, die alleen een proefbehandeling krijgen omdat zij onvoldoende baat hebben bij de behandeling met naltrexon/bupropion. Dit is 50% van de patiënten, zie hieronder bij paragraaf 2.3 voor meer informatie.<sup>11</sup>
2. Patiënten uit het stuwmeer die voldoende reageren op de behandeling en die gelijk het hele (eerste) jaar behandeld worden. Hierbij wordt rekening gehouden met het feit dat de patiënt de eerste weken minder tabletten gebruikt vanwege de opbouwfase.
3. Nieuwe patiënten die verspreid over het jaar in aanmerking komen voor behandeling met naltrexon/bupropion. Mits deze patiënten voldoende reageren op naltrexon/bupropion wordt er voor hen in dat jaar van de BIA gerekend met de behandelkosten voor een half jaar behandeling (gemiddeld genomen stromen zij namelijk halverwege het jaar in).
4. Patiënten die reeds een heel jaar of een half jaar behandeld zijn en de behandeling daarna voortzetten. De jaarlijkse kosten hiervoor liggen iets hoger dan de kosten in het eerste jaar omdat er in dat eerste jaar rekening wordt gehouden met de opbouwfase. Zie ook de paragraaf 'kosten per patiënt'.

Een overzicht van al deze groepen en het aantal patiënten per groep staat in tabel 3.



**Tabel 3: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met naltrexon/bupropion. Patiënten zijn onderverdeeld in 4 verschillende groepen, zie bovenstaande tekst.**

	alleen proefbehandeling	1/2 jaar behandeling	heel 1e jaar	latere jaren	<b>totaal</b>
<b>Jaar 1</b>					
stuwmeer: 1e jaar van behandeling	574		574		
nieuwe patiënten: 1e jaar van behandeling	564	564			
<b>totale aantal patiënten</b>					<b>2.276</b>
<b>Jaar 2</b>					
stuwmeer: voortgezette behandeling 2e jaar				574	
nieuwe patiënten: 1e jaar van behandeling	845	845			
nieuwe patiënten: voortgezette behandeling 2e jaar				564	
<b>totale aantal patiënten</b>					<b>2.828</b>
<b>Jaar 3</b>					
stuwmeer: voortgezette behandeling 3e jaar				574	
nieuwe patiënten: 1e jaar van behandeling	1.127	1.127			
nieuwe patiënten: voortgezette behandeling 2e jaar				845	
nieuwe patiënten: voortgezette behandeling 3e jaar				564	
<b>totale aantal patiënten</b>					<b>4.237</b>



## 2.2 Substitutie

Naltrexon/bupropion wordt in aanvulling op de bestaande behandelingen gegeven. Recentelijk heeft het Zorginstituut een positief advies gegeven voor het gebruik van liraglutide bij deels dezelfde indicatie: alleen voor patiënten met een extreem verhoogd GGR (dit is ongeveer 10% van de totale groep). In deze BIA wordt echter niet met substitutie gerekend. Het is op dit moment namelijk nog onduidelijk hoe deze twee behandelingen in de praktijk zullen worden ingezet. Het is ook mogelijk dat patiënten na falen op de ene behandeling, overstappen op de andere behandeling – in dat geval zou er dus geen sprake zijn van substitutie.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Naltrexon/bupropion is beschikbaar in de dosering 8 mg/90 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €98,95 voor een verpakking met 112 tabletten. Dit komt neer op €0,88 per tablet.

Het behandelingschema voor naltrexon/bupropion bestaat uit een initieel opbouwschema van 3 weken gevolgd door de onderhoudsdosering vanaf week 4:<sup>1</sup>

- Week 1: 1 tablet 's ochtends
- Week 2: 1 tablet 's ochtends en 1 tablet 's avonds
- Week 3: 2 tabletten 's ochtends en 1 tablet 's avonds
- Week 4 en daarna: 2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds

Na 16 weken wordt de behandeling geëvalueerd. Bij onvoldoende effect (lichaamsverlies <5%) wordt de behandeling gestaakt. Voor een adequate schatting van de jaarlijkse kosten wordt uitgegaan van 50% responders op week 16, zoals geobserveerd in de data van de vier fase III klinische trials van naltrexon/bupropion.<sup>12</sup>

De kosten die horen bij de 4 groepen patiënten:

- Non-responders die slechts 16 weken behandeld worden hebben hiervoor 4 verpakkingen nodig. De kosten voor deze proefbehandeling bedragen €395,82.
- De kosten voor patiënten uit het stuwmeer die voldoende respons laten zien en dus het hele eerste jaar behandeld worden bedragen €1.249,30.
- Voor nieuwe patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij halverwege het jaar instromen. Wanneer zij voldoende respons laten zien komen de kosten voor het eerste half jaar op: €606,09.
- De kosten voor het eerste jaar zijn lager omdat er rekening wordt gehouden met het opbouwschema. De kosten voor latere behandeljaren liggen iets hoger en bedragen € 1.289,94.

Zie tabel 4 voor een overzicht van de behandelkosten. Ter referentie worden hier ook de jaarlijkse behandelkosten voor liraglutide vermeld: vanaf jaar 2 en verder zijn de kosten voor behandeling met liraglutide €2.605,61 per jaar. Dit is dus ruim twee keer zoveel als de behandeling met naltrexon/bupropion.

**Tabel 4. Kosten per patiënt**

	<i><b>naltrexon/bupropion (8 mg/90 mg)</b></i>
<b>Streefdosering per dag</b>	4 x 8 mg/90 mg
<b>Toedieningsfrequentie - instelfase</b>	
Week 1	1 tablet/dag
Week 2	2 tabletten/dag
Week 3	3 tabletten/dag

<b>Toedieningsfrequentie – onderhoudsfase</b>	
	Week 4 en daarna
	4 tabletten/dag
<b>Aantal tabletten per verpakking</b>	112
<b>AIP per verpakking</b>	€98,95
<b>Kosten per tablet</b>	€0,88
<b>Aantal verpakkingen per patiënt – proefbehandeling 16 weken (non-responder)<sup>a</sup></b>	4
<b>Aantal tabletten per patiënt – heel 1<sup>e</sup> jaar (responder)<sup>b</sup></b>	1414
<b>Totale kosten per patiënt – proefbehandeling 16 weken (non-responder)</b>	<b>€ 395,82</b>
<b>Totale kosten per patiënt – nieuwe patiënten: eerste halfjaar</b>	<b>€ 606,09</b>
<b>Totale kosten per patiënt – heel 1<sup>e</sup> jaar</b>	<b>€ 1.249,30</b>
<b>Totale kosten per patiënt – latere jaren</b>	<b>€ 1.289,94</b>

<sup>a</sup> Voor non-responders worden de totale kosten berekend met het aantal verpakkingen i.p.v. met het aantal tabletten. Hierdoor wordt rekening gehouden met spillage.

<sup>b</sup> Voor responders wordt in de berekening van het eerste jaar rekening gehouden met de instelfase. Hierdoor liggen de kosten voor latere jaren iets hoger.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er is geen rekening gehouden met stijging van het aantal patiënten met obesitas. Gezien de verschillende onzekerheden die er al bestaan rond de berekeningen van de patiëntenaantallen lijkt een extra correctie in dit geval niet noodzakelijk.
- Er is niet gecorrigeerd voor het verschil tussen de geregistreerde indicatie van naltrexon/bupropion en de startcriteria van de GLI.
- Een stuwmeer van 15.000 patiënten is al gestart met de GLI.
- Het jaarlijks nieuwe aantal patiënten komt op 14.538.
- 50% van de patiënten die in aanmerking komen voor de GLI heeft een BMI >30; 16% van de patiënten met een BMI >30 heeft een BMI tussen de 35 en 40; 6% van de patiënten met een BMI >30 heeft een BMI boven de 40.
- 50% van de patiënten met een BMI tussen de 35 en 40 voldoet aan het criterium van comorbiditeit.
- 87,5% van de patiënten rondt het eerste jaar van de GLI af.
- 70% van de patiënten heeft onvoldoende resultaat na 1 jaar GLI.
- 50% van de patiënten die worden behandeld met naltrexon/bupropion krijgt alleen een proefbehandeling (16 weken).
- Patiënten die na 16 weken de behandeling voortzetten, stoppen de behandeling daarna niet meer (voor de doorlooptijd van deze BIA).
- Er wordt ervan uitgegaan dat patiënten die niet reageren op de proefbehandeling 4 verpakkingen met naltrexon/bupropion krijgen voorgeschreven.
- Voor nieuwe patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij halverwege het jaar instromen.
- 30% van de patiënten wordt doorverwezen naar de 2<sup>e</sup> lijn.
- Marktpenetratie van 40%, 60% en 80% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- Therapietrouw van 100%.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer naltrexon/bupropion aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie "gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of met overgewicht en comorbiditeit als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit".



**Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van naltrexon/bupropion aan het behandelarsenaal voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten.**

	alleen proefbehandeling	1/2 jaar behandeling	heel 1e jaar	latere jaren	<b>totaal</b>
<b>Jaar 1</b>					
stuwmeer: 1e jaar van behandeling	€ 227.199		€ 717.096		
nieuwe patiënten: 1e jaar van behandeling	€ 223.241	€ 341.837			
<b>totale kosten alle patiënten</b>					<b>€ 1.509.372</b>
<b>Jaar 2</b>					
stuwmeer: voortgezette behandeling 2e jaar				€ 740.424	
nieuwe patiënten: 1e jaar van behandeling	€ 334.465	€ 512.149			
nieuwe patiënten: voortgezette behandeling 2e jaar				€ 727.525	
<b>totale kosten alle patiënten</b>					<b>€ 2.314.564</b>
<b>Jaar 3</b>					
stuwmeer: voortgezette behandeling 3e jaar				€ 740.424	
nieuwe patiënten: 1e jaar van behandeling	€ 446.085	€ 683.068			
nieuwe patiënten: voortgezette behandeling 2e jaar				€ 1.089.997	
nieuwe patiënten: voortgezette behandeling 3e jaar				€ 727.525	
<b>totale kosten alle patiënten</b>					<b>€ 3.687.100</b>



## 4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames rond de patiëntenaantallen, marktpenetratie en behandelduur zal opname van naltrexon/bupropion (Mysimba®) in het GVS voor de indicatie "gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met obesitas of met overgewicht en comorbiditeit als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit" gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 3,7 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Naar verwachting zullen er in het derde jaar van de BIA 4.237 patiënten behandeld worden met naltrexon/bupropion. Dit betreffen deels patiënten die in dat jaar starten met de behandeling, en deels patiënten die de behandeling in dat jaar voortzetten. De kosten per patiënt per jaar variëren van €396 voor non-responders en €1.290 voor patiënten die een heel jaar behandeld worden.

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat zal starten met naltrexon/bupropion. Dit komt mede doordat het Zorginstituut recentelijk ook het geneesmiddel liraglutide heeft goedgekeurd voor een deel van dezelfde patiënten (alleen patiënten met een extreem verhoogd gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico). Mogelijk vindt er deels substitutie plaats. Dit is onzeker omdat beide middelen een ander werkingsmechanisme hebben, en patiënten mogelijk beide middelen uitproberen. Dit is een realistische verwachting omdat naltrexon/bupropion bijvoorbeeld maar effectief blijkt bij 50% van de patiënten. Ter informatie: de budget impact voor liraglutide werd geschat op ongeveer €1,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket – dit betrof echter veel minder patiënten.

Het is tot slot ook onzeker hoelang de behandeling met dit type geneesmiddelen zal duren.



## 5 Referenties

1. Mysimba. Samenvatting van de productkenmerken. 2021
2. PON. Stappenplan aanpak overgewicht en obesitas bij volwassenen. z.d. Geraadpleegd via: <https://www.partnerschapovergewicht.nl/stappenplan-aanpak-overgewicht-en-obesitas/>
3. van Rossum E.F.C., Welling M.S., van der Voorn B., et al. Farmacotherapie voor obesitas. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2021; 156: D4907
4. NHG. NHG-Standaard: Obesitas. 2010. Geraadpleegd via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/obesitas#volledige-tekst-lichamelijk-onderzoek>
5. Van Giessen, A. de Wit, G.A., Wendel-Vos, W. et al. Budget impact analyse van gecombineerde leefstijlinterventie (GLI). RIVM Briefrapport 2018-0092. 2018. Geraadpleegd via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0092.pdf>
6. Mohnen S., Feenstra T., Wendel-Vos W., et al. Monitor Gecombineerde Leefstijlinterventie (GLI-monitor)., Min.VWS. RIVM December 2019
7. Mohnen S., Feenstra T., Wendel-Vos W., et al. Monitor Gecombineerde Leefstijlinterventie 2020: ontwikkeling in volle gang., Min.VWS. RIVM Juni 2020
8. Oosterhoff, M., Feenstra, T. Wendel-Vos, W. , et al. Monitor Gecombineerde Leefstijlinterventie 2021: de groei in aantal deelnemers zet door., Min.VWS. RIVM November 2021
9. CBS. 100 duizend volwassenen hebben morbide obesitas. 2018. Geraadpleegd via: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2018/27/100-duizend-volwassenen-hebben-morbide-obesitas>
10. Van Rinsum, C., Gerards, S., Rutten, G. et al. Coaching op Leefstijl (Cool). Eindrapportage van een implementatie- en monitoringstudie. 2018. Geraadpleegd via: <https://www.maastrichtuniversity.nl/nl/file/25847/download?token=IU-2PXD8>
11. Nielen, M.H.K., Korevaar, J., Dijk, L. van et al. Cijfers huisartsen - Verwijzingen naar de tweede lijn. 2021.
12. Fujioka K., Plodkowski R., O'Neil P.M., et al. The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. International journal of obesity 2016; 40, 1369–1375.