

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

Uw brief van  
6 april 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2762283

Datum  
25 maart 2008

Ons kenmerk  
PAK/27070310

Behandeld door  
mw dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Beoordeling varenicline (Champix®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 april 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over varenicline (Champix®), een geneesmiddel geregistreerd voor de indicatie stoppen met roken bij volwassenen. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/07 dat als bijlage is toegevoegd.

#### Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u varenicline niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Champix® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

#### Achtergrond

Roken is schadelijk voor de gezondheid en vormt de belangrijkste vermijdbare doodsoorzaak. Stoppen met roken levert een belangrijke gezondheidswinst op. In Nederland zijn er circa 3,6 miljoen rokers. Stoppen met roken is een van de speerpunten in het preventiebeleid van de overheid.

Op 16 juli 2007 heeft het CVZ het rapport "Van preventie verzekerd" aan u uitgebracht. Hierin heeft het CVZ aangekondigd voor de vijf speerpunten uit de preventienota van 2006, waaronder "roken", vervolgrapportages te zullen uitbrengen. In de vervolgrapportage "Roken" zal het CVZ verduidelijken welke preventieve zorg voor welke subgroep(en) rokers verzekerde zorg is. Het bovengenoemde advies om varenicline niet op te nemen in het GVS doet niets af aan de visie van het CVZ dat stoppen met roken belangrijk is.

Zowel de NHG-standaard als de CBO-richtlijn bevelen als eerstelijnsbehandeling nicotinevervangende middelen aan. Na twee keer falen van stoppogingen met nicotinevervangende middelen bevelen de NHG-standaard en de CBO-richtlijnen als tweedelijnsbehandeling bupropion of nortriptyline aan.

Voor het beoordelen van de eerste claim van de fabrikant (een therapeutische meerwaarde voor varenicline als eerstelijnsbehandeling) heeft de CFH een indirecte vergelijking gemaakt tussen varenicline en nicotinevervangende middelen. Voor de tweede claim (een therapeutische meerwaarde voor varenicline als tweedelijnsbehandeling) is varenicline beoordeeld in vergelijking met bupropion en nortriptyline (zie het CFH rapport). Deze vergelijkende behandelingen worden zowel aanbevolen door de NHG-standaard als de CBO-richtlijn.

#### Oordeel van de CFH

Na de inhoudelijke beoordeling is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

- Varenicline kan niet opgenomen worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.
- Bij de behandeling van tabaksabstinentie is een therapeutische meerwaarde van varenicline ten opzichte van nicotinevervangende middelen, bupropion en nortriptyline niet aangetoond.
- De CFH is van oordeel dat in de farmaco-economische analyse de vergelijking met nortriptyline ook had moeten worden meegenomen. Op basis van de resultaten van de farmaco-economische analyse concludeert de CFH dat de doelmatigheid van het gebruik van varenicline ten opzichte van nicotinevervangende middelen, bupropion of stoppen zonder hulp onvoldoende is onderbouwd.
- Opname van varenicline in het geneesmiddelenvergoedingssysteem resulteert in meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Drie jaar na eventuele opname in het GVS bedragen de totale meerkosten van varenicline tussen de 14,4 miljoen en 56,7 miljoen euro per jaar.

#### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is in het bestuurlijk traject een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen. Er is een reactie ontvangen van de patiëntenorganisaties Astma Fonds, Stichting Hoofd Hart en Vaten en Stichting Bloedlink; van de vertegenwoordigers van behandelaren is een reactie ontvangen van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereeniging. Verder hebben Pfizer BV, de fabrikant van varenicline, en Zorgverzekeraars Nederland hun commentaren op het conceptadvies gegeven. Naar aanleiding hiervan is op 8 november 2007 een hoorzitting gehouden met de fabrikant.

Tijdens de raadpleging heeft het CVZ geconstateerd dat er sprake is geweest van een procedurele onvolkomenheid in het adviestraject: er ontbrak namelijk een verslag van het wetenschappelijk advies. Ook al gaat het hier om een advies waaraan geen rechten kunnen worden ontleend, een verslaglegging van dit overleg behoort tot de procedures. Om die reden heeft het CVZ de fabrikant op 19 november 2007 aangeboden om de beoordeling opnieuw aan de CFH voor te leggen aan de hand van nieuwe gegevens. De fabrikant heeft op 29 februari 2008 het CVZ laten weten van deze mogelijkheid geen gebruik te willen maken.

Zowel het Nederlands Huisartsen Genootschap als Zorgverzekeraars Nederland kunnen zich vinden in het advies van het CVZ om varenicline niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. De drie geconsulteerde patiëntenorganisaties zijn daarentegen van mening dat dit geneesmiddel wel vergoed moet worden. Verder is de keuze van de standaardbehandeling een discussiepunt. Over deze beoordeling heeft de fabrikant in september 2007 een kortgeding aangespannen tegen de Staat waarbij de fabrikant in het ongelijk is gesteld. Tot slot vragen meerdere partijen (vertegenwoordigers van de patiënt) aandacht voor tabaksverslaving.

#### Overwegingen CVZ

- De CFH is van oordeel dat de therapeutische meerwaarde van varenicline niet is aangetoond. De doelmatigheid van het gebruik van varenicline bij het stoppen met roken is onvoldoende onderbouwd. Eventuele opname in het pakket gaat gepaard met meerkosten.

- Geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor stoppen met roken, zijn nu geen te verzekeren prestaties krachtens de Zorgverzekeringswet. Het middel Welbutrin®, met de werkzame stof bupropion, is wel opgenomen in het verzekerde pakket maar onder voorwaarden. Deze luiden: uitsluitend voor een verzekerde die op dit geneesmiddel is aangewezen voor gebruik anders dan als therapie gericht op stoppen met roken.
- Een volwassen roker rookt gemiddeld 15 sigaretten per dag (Stivoro cijfers 2006). De kosten voor 15 sigaretten zijn op dit moment rond € 3,00. De kosten van één dag behandelen met varenicline bedragen € 3,40. De vraag tot hoever de eigen verantwoordelijkheid van de roker strekt, laat het CVZ nu in het midden.
- De afwegingen rond de eigen verantwoordelijkheid en eigen betalingen bij stoppen met roken zullen uitgebreid aan de orde komen in de vervolgrapportage "Roken" die het CVZ binnenkort gaat uitbrengen.

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u varenicline niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Champix® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/07**

### **varenicline (Champix®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 oktober 2007

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27029333

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

drs. W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. varenicline (Champix®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.b. Therapeutische waarde
2	2.b.1. Therapeutische waardebepaling
3	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
3	2.c. Doelmatigheid
3	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
4	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
4	2.d. Kostenconsequentieraming
4	3. Eindconclusie
4	3.a. Literatuur

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

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 april 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Champix®
3. Farmaco Economisch rapport Champix®
4. Kostenconsequentieraming Champix®

## 1. Inleiding

In de brief van 6 april 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over varenicline (Champix®).

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. varenicline (Champix®)

#### **Samenstelling**

Vareniclinetartraat: 0,5 mg en 1 mg per omhulde tablet.

#### **Geregistreeerde indicatie**

Varenicline is geregistreerd als middel bij het stoppen met roken bij volwassenen.<sup>1</sup>

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

De fabrikant stelt voor om varenicline op te nemen op bijlage 1B.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Nicotinevervangende middelen zijn niet in het GVS ingedeeld, omdat deze op grond van het criterium 'voor eigen rekening en verantwoordelijkheid' zijn uitgesloten van vergoeding. Ook bupropion is als hulpmiddel bij het stoppen met roken om deze reden niet in het GVS opgenomen. Doordat de voor het stoppen met roken geregistreeerde geneesmiddelen niet in het GVS zijn ondergebracht, is toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van varenicline met deze middelen voor eventuele plaatsing op bijlage 1A is dan ook niet aan de orde.

Wel in het GVS opgenomen is nortriptyline, een middel dat toepassing kent als hulpmiddel bij het stoppen met roken. Hieronder wordt daarom de onderlinge vervangbaarheid van varenicline met nortriptyline getoetst.

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Varenicline is geregistreerd als farmacologisch middel bij het stoppen met roken. Nortriptyline is geregistreerd voor de behandeling van depressies, vooral die met vitale kenmerken waarbij remming een belangrijke rol speelt. Het is niet geregistreerd als hulpmiddel bij het stoppen met roken, maar het is hierbij wel toepasbaar. De werkzaamheid van nortriptyline bij stoppen met roken is aangetoond in klinisch onderzoek en het wordt ook aanbevolen in de CBO richtlijn 'Behandeling van tabaksverslaving.'<sup>2,3</sup> De hoofdindicatie van nortriptyline is echter behandeling van depressie. Er is daarom geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### **Gelijke toedieningsweg**

Varenicline en nortriptyline zijn beschikbaar als tablet. De toedieningsweg is gelijk.

**Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie**

Varenicline is bestemd voor gebruik door volwassenen. Nortriptyline is bestemd voor gebruik door volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar. Er bestaat een grote overlap in leeftijdscategorie. Hierdoor kan geconcludeerd worden dat de leeftijdscategorie gelijk is.

**Klinisch relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

Voor een beschrijving van de eigenschappen van varenicline en nortriptyline wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport, dat als bijlage is toegevoegd. Hier wordt volstaan met een korte samenvatting van de eigenschappen. Tussen varenicline en nortriptyline is geen direct vergelijkend onderzoek verricht. Hierdoor is het nog onvoldoende duidelijk hoe de mate van werkzaamheid van varenicline zich verhoudt tot die van nortriptyline. Een verschil tussen deze twee middelen in werkzaamheid bij het stoppen met roken is niet aangetoond. Varenicline en nortriptyline verschillen wel in bijwerkingen, interacties en toepassingsgebied.

*2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Varenicline is niet onderling vervangbaar met nortriptyline, vanwege een verschil in indicatiegebied. Daarnaast bestaan er ook verschillen in bijwerkingen, interacties en toepassingsgebied.

Varenicline kan daarom niet worden opgenomen op bijlage 1A. In principe komt varenicline daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Hiertoe is het noodzakelijk eerst de therapeutische waarde vast te stellen en een uitspraak te doen over de gevolgen voor de kosten bij opname en over de onderbouwing van de doelmatigheid.

## **2.b. Therapeutische waarde**

*2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is varenicline vergeleken met bupropion, nicotinevervangende middelen en nortriptyline.

Bupropion en nicotinevervangende middelen zijn geregistreerd als hulpmiddel naast begeleiding van de roker met het stoppen. Nortriptyline is niet geregistreerd als hulpmiddel bij het stoppen met roken, maar wordt hiervoor wel in de richtlijnen aanbevolen en de werkzaamheid hierbij is in wetenschappelijk onderzoek aangetoond. De therapeutische waarde van varenicline is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksgemak en ervaring. Naast beoordeling van de literatuurgegevens van de fabrikant heeft tevens een literatuursearch plaatsgevonden in de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane. Voor meer gedetailleerde gegevens wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport, dat als bijlage is toegevoegd. Hier wordt volstaan met een samenvatting van de gemaakte vergelijkingen.

De studies met varenicline bij het stoppen met roken hebben een beperkte externe validiteit, doordat uitgebreide exclusiecriteria zijn gehanteerd, alleen gezonde deelnemers meededen en de deelnemers mogelijk extra gemotiveerd

waren. De gevonden succespercentages voor bupropion waarmee varenicline direct is vergeleken wijken in negatieve zin af van gegevens uit andere studies. Varenicline blijkt bij indirecte vergelijking niet werkzaamere dan nicotinevervangende middelen of nortriptyline. Een directe vergelijking tussen varenicline en nicotinevervangende middelen of nortriptyline ontbreekt. Op grond van deze beperkingen kan niet geconcludeerd worden dat varenicline een grotere werkzaamheid heeft bij stoppen met roken dan andere farmacologische hulpmiddelen.

De bijwerkingen van varenicline, bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen zijn verschillend. Met varenicline treden minstens zo vaak bijwerkingen op als met bupropion en nortriptyline. Nicotinevervangende middelen hebben relatief de minste bijwerkingen.

De ervaring met varenicline is beperkt. Met bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen bestaat ruime ervaring.

De toepasbaarheid van varenicline lijkt op dit moment nog in belangrijke mate vergelijkbaar met die van nicotinevervangende middelen. De toepasbaarheid van bupropion en nortriptyline is beperkter.

Het gebruiksgemak van varenicline, bupropion, nortriptyline en de nicotinevervangende middelen is vergelijkbaar.

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

Bij de behandeling van tabaksabstinentie is een therapeutische meerwaarde van varenicline ten opzichte van nicotinevervangende middelen, bupropion en nortriptyline niet aangetoond.

## **2.c. Doelmatigheid**

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

Een beoordeling van de onderbouwing van de doelmatigheid van varenicline wordt gegeven in het farmaco-economisch rapport, dat als bijlage is toegevoegd. Op deze plaats wordt de conclusie uit deze beoordeling weergegeven.

De CFH is van oordeel dat in de farmaco-economische analyse ook de vergelijking met nortriptyline had moeten worden meegenomen. Op basis van de resultaten van de onderhavige farmaco-economische evaluatie concludeert de CFH dat de doelmatigheid van het gebruik van varenicline ten opzichte van bupropion, nicotinevervangende middelen of stoppen zonder hulp onvoldoende is onderbouwd.

De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de gepresenteerde analyses:

1. Vanwege de beperkte externe validiteit van de registratiestudies met varenicline is het klinische effect van varenicline vanuit de registratiestudies mogelijk gunstiger dan de effectiviteit van dit middel in de dagelijkse praktijk. De impact van het klinische effect van varenicline op de uitkomsten van de farmaco-economische analyses is niet onderzocht.
2. De aanname 12 weken behandelen ongeacht de



interventie lijkt niet realistisch. Het effect op de interventiekosten en de IKER is niet geanalyseerd in een univariate gevoeligheidsanalyse.

3. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt dat de gepresenteerde IKER's niet robuust zijn.
- 1.

#### *2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De doelmatigheid van het gebruik van varenicline bij het stoppen met roken is onvoldoende onderbouwd.

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

Opname van varenicline in het GVS resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De exacte omvang van het gebruik is moeilijk te schatten aangezien het hier om de bijzondere situatie gaat dat varenicline wel voor vergoeding in aanmerking zou komen en alle andere therapieën, behalve nortriptyline, niet. Gebruik van varenicline in plaats van nortriptyline resulteert in meerkosten van circa € 236, - per stoppoging. Drie jaar na eventuele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem bedragen de totale meerkosten van varenicline tussen de 14,4 miljoen euro (in het meest gunstige geval) tot 56,7 miljoen euro (in het maximale scenario).

## **3. Eindconclusie**

Varenicline kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat de therapeutische meerwaarde van varenicline niet is aangetoond. De doelmatigheid van het gebruik van varenicline bij het stoppen met roken is onvoldoende onderbouwd. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

### **3.a. Literatuur**

1. SPC registratietekst varenicline. EMEA, 2007.
2. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
3. CBO Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving. Utrecht, 2004.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmaco Economisch rapport varenicline (Champix®)

### 1. Samenvatting

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

<b>Vergelijkende behandeling</b>	Gebruik van varenicline als hulp bij het stoppen met roken is vergeleken met het gebruik van bupropion, nicotinevervangende middelen en het stoppen zonder hulp. Een vergelijking met nortriptyline ontbreekt in de farmaco-economische analyse.
<b>Effecten</b>	Gebruik van varenicline genereert de meeste stoppers gevolgd door bupropion en nicotinevervangende middelen. Ook het aantal gewonnen levensjaren (LY) en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) is het hoogst voor varenicline, gevolgd door bupropion en nicotinevervangende middelen.
<b>Kosten</b>	De kosten van behandeling zijn het hoogste voor het stoppen met roken met behulp van varenicline, gevolgd door het gebruik van bupropion en nicotinevervangende middelen. De besparingen ten gevolge van een reductie in het aantal aan roken gerelateerde ziekten zijn ook het hoogst voor varenicline, gevolgd door bupropion en nicotinevervangende middelen.
<b>Doelmatigheid</b>	De base-case analyse waarin het gebruik van varenicline, bupropion of nicotinevervangende middelen wordt vergeleken met stoppen zonder hulp laat zien dat de kosten per gewonnen levensjaar en de kosten per QALY het laagst zijn voor varenicline. De waarden bedragen €490/LY; €2320/LY; €2630/LY en €320/QALY; €1520/QALY; €1720/QALY voor respectievelijk varenicline, bupropion en nicotinevervangende middelen. Uit de analyses waarin varenicline wordt vergeleken met bupropion, of nicotinevervangende middelen blijkt dat varenicline kostenbesparend is. De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat de gepresenteerde trend in de IKER's consistent is. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt evenwel dat de gepresenteerde IKER's niet robuust zijn.
<b>Eindconclusie</b>	<p>De CFH is van oordeel dat in de farmaco-economische analyse ook de vergelijking met nortriptyline had moeten worden meegenomen. Op basis van de resultaten van de onderhavige farmaco-economische evaluatie concludeert de CFH dat de doelmatigheid van het gebruik van varenicline ten opzichte van bupropion, nicotinevervangende middelen of stoppen zonder hulp onvoldoende is onderbouwd.</p> <p>De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de gepresenteerde analyses:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vanwege de beperkte externe validiteit van de registratiestudies met varenicline is het klinische effect van varenicline vanuit de registratiestudies mogelijk gunstiger dan de effectiviteit van dit middel in de</li></ol>

- dagelijkse praktijk. De impact van het klinische effect van varenicline op de uitkomsten van de farmaco-economische analyses is niet onderzocht.
2. De aannahme 12 weken behandelen ongeacht de interventie lijkt niet realistisch. Het effect op de interventiekosten en de IKER is niet geanalyseerd in een univariate gevoeligheidsanalyse.
  3. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt dat de gepresenteerde IKER's niet robuust zijn.

## 2. Inleiding

Varenicline is geïndiceerd voor het stoppen met roken bij volwassenen. De werkzaamheid van varenicline bij het stoppen met roken is het resultaat van de partiële agonistische werking van het geneesmiddel bij de  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinereceptor waar de binding een effect produceert dat voldoende is om de symptomen van verlangen en ontwenning te verlichten. Gelijktijdig resulteert dit in een vermindering van de belonende en versterkende effecten van roken doordat verhinderd wordt dat nicotine zich bindt aan deze receptoren.

De fabrikant claimt dat stoppen met roken met behulp van varenicline kosteneffectief is in vergelijking tot het stoppen met roken zonder hulp en zelfs kostenbesparend in vergelijking tot bupropion en nicotinevervangende middelen.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. In de farmaco-economische analyse heeft de fabrikant de kosten en effecten van het gebruik van varenicline vergeleken met drie andere behandelingen voor het stoppen met roken, te weten:

- 1) bupropion en intensieve begeleiding;
- 2) nicotinevervangende middelen en intensieve begeleiding;
- 3) stoppen zonder hulp.

In Nederland worden de nicotinepleister en nicotinekauwgom het meest gebruikt als nicotinevervangende middelen. De effectiviteit en kosten van nicotinevervangende middelen zijn op deze middelen gebaseerd.

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde voor varenicline als eerstelijnsbehandeling en als tweedelijnsbehandeling. 1) varenicline heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bupropion en nicotinevervangende middelen; 2) varenicline heeft een therapeutische meerwaarde voor die groep stoppers die het niet lukt om met nicotinevervangende middelen te stoppen (p.44 dossier). Ter onderbouwing van de claim dient een vergelijking te worden gemaakt met de standaardtherapie. Zowel de NHG-standaard als de CBO-richtlijn bevelen als eerstelijnsbehandeling nicotinevervangende middelen aan. Na twee keer falen van stoppogingen met nicotinevervangende middelen beveelt de NHG-standaard als tweedelijnsbehandeling nortriptyline of bupropion aan en de CBO-richtlijn bupropion of nortriptyline. Voor het onderbouwen van de eerste claim dient dus een vergelijking gemaakt te worden tussen varenicline en nicotinevervangende middelen teneinde de therapeutische waarde en de doelmatigheid te kunnen vaststellen. Voor het onderbouwen van de tweede claim dienen varenicline, bupropion en nortriptyline vergeleken te worden bij patiënten die reeds twee keer zonder succes zijn behandeld met

nicotinevervangende middelen. In de farmaco-economische analyse wordt de eerste vergelijking gemaakt. Voor het onderbouwen van de tweede claim wordt alleen vergeleken met bupropion. De fabrikant heeft het gebruik van nortriptyline niet meegenomen in de analyse.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat voor een volledig inzicht in de doelmatigheid van varenicline ten opzichte van andere middelen voor het stoppen met roken nortriptyline als vergelijkende behandeling toegevoegd dient te worden.

### **3.b. Studiepopulatie**

In de analyse is gebruik gemaakt van een simulatie cohort van 884.035 rokers. Het cohort is representatief voor een cohort van 25% van de Nederlandse rokers die gemotiveerd zijn om te stoppen, meer rookt dan 10 sigaretten per dag en waarbij geen selectie is gemaakt op eerdere stoppogingen. Dit is in lijn met de inclusiecriteria van de klinische studies met varenicline. Het simulatie cohort is tevens representatief wat betreft leeftijd- en geslachtsverdeling en de prevalentie van aan roken gerelateerde ziekten in de Nederlandse rokerspopulatie, dit in tegenstelling tot de klinische studies van varenicline waarin alleen gezonde rokers werden geïncludeerd.

Conclusie: het simulatie cohort omvat een bredere patiëntenpopulatie dan de studiepopulatie waarop de registratie van varenicline is gebaseerd. Het simulatiecohort lijkt goed aan te sluiten bij de dagelijkse praktijk.

### **3.c. Studieperspectief**

Volgens de richtlijnen<sup>1</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De analyse is uitgevoerd vanuit een gezondheidszorg perspectief waarbij alle kosten van de te vergelijken behandelingen meegenomen zijn. De fabrikant geeft aan dat het uitvoeren van de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief niet mogelijk is, vanwege gebrek aan gegevens over ziekteverzuim en daaraan gerelateerde productiviteitsverliezen.

Conclusie: De CFH erkent stemt in met het gekozen studieperspectief.

### **3.d. Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De tijdshorizon van de analyse is levenslang, dat wil zeggen dat alle mensen in het cohort gevolgd worden totdat zij overlijden of de leeftijd van 100 jaar bereiken.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

### **3.e Modelling**

Voor het onderbouwen van de doelmatigheid van varenicline heeft de fabrikant gebruik gemaakt van het BENESCO model (Benefits of Smoking Cessation on Outcomes). Het BENESCO model is een Markov model dat een hypothetisch cohort patiënten volgt die aan het begin van de simulatie één poging onderneemt om te stoppen met roken.

Het model geeft inzicht in de gevolgen, in termen van aan roken gerelateerde aandoeningen en sterfte, van het roken en het stoppen met roken. Het model schat de gezondheidswinst en kosten van het stoppen met roken in één poging. Daarnaast schat het model de kosteneffectiviteit van varenicline ten opzichte van andere 'stoppen met roken' interventies en het stoppen met roken zonder hulp.

## **4. Methoden**

#### 4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. De fabrikant heeft zowel een kosteneffectiviteitsanalyse als een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd. De kosten zijn verdisconteerd met 4% en de effecten met 1,5%.

#### 4.b. Effectparameters

In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt de uitkomst uitgedrukt in kosten per additionele stopper en kosten per gewonnen levensjaar. Voor de kostenutiliteitsanalyse wordt de uitkomst uitgedrukt in kosten per QALY.

Het model genereert gegevens over de volgende effecten van het stoppen met roken voor de te vergelijken behandelingen:

- het aantal rokers per behandeling;
- het absolute aantal en het verschil in het aantal mensen met aan roken gerelateerde aandoeningen;
- het aantal aan roken gerelateerde sterfgevallen;
- gewonnen levensjaren;
- het aantal gewonnen QALY's (quality adjusted life years).

De utiliteiten van het fictieve cohort zijn verkregen uit een publicatie van Van Baal et al<sup>2</sup>. Hierbij is uitgegaan van de utiliteiten van de populatie zonder de chronische aandoeningen (COPD, longkanker, coronaire hartziekte en beroerte). Dit resulteert in de volgende utiliteiten naar leeftijdsklasse en geslacht.

Leeftijd	18-34	35-64	65+
Mannen	0.91	0.91	0.82
Vrouwen	0.92	0.89	0.76

Voor COPD, longkanker, coronaire hartziekte, beroerte en een astma exacerbatie zijn de incidentie, prevalentie en sterfte berekend en weergegeven. Daarnaast zijn voor deze aan roken gerelateerde aandoeningen gegevens over de jaarlijkse kosten van behandeling en de utiliteiten in de literatuur gevonden en gepresenteerd.

In het dossier staat voor elk van de aan roken gerelateerde aandoeningen duidelijk vermeld uit welke bronnen de gebruikte waarden komen.

De incidentie, prevalentie en sterftecijfers zijn voornamelijk afkomstig uit het Nationaal Kompas Volksgezondheid<sup>3</sup>.

De gebruikte utiliteiten zijn uit de best beschikbare bronnen gehaald en betreffen zoveel mogelijk Nederlandse gegevens. Hoewel de uit de literatuur gevonden utiliteiten voor de aan roken gerelateerde aandoeningen met behulp van verschillende waarderingmethoden zijn verkregen zijn voor alle interventies dezelfde utiliteiten gebruikt waardoor het effect op de incrementele kosteneffectiviteitsratio's klein is.

Om het effect van de interventies op het slagen van het stoppen met roken te analyseren werd gebruik gemaakt van onderstaande slagingskansen voor 12 maanden. De gebruikte percentages voor varenicline, bupropion en placebo (uitsluitend intensieve counseling) zijn afkomstig uit de klinische studies van varenicline<sup>4,5</sup>. Het is niet onwaarschijnlijk dat deze percentages in de dagelijkse praktijk lager uitvallen, aangezien hier niet uitsluitend sprake is van gezonde rokers. De effectiviteit van de nicotinevervangende middelen is gebaseerd op alle studies uit een Cochrane review die de continue rookabstinentie op 12 maanden na stoppoging rapporteren. Uit dit Cochrane review blijkt dat de effectiviteit van beide middelen

vergelijkbaar is<sup>6</sup>. Het percentage voor stoppen zonder hulp komt ook uit de literatuur<sup>7</sup>. Ook de kosten van nicotinevervangende middelen zijn op de nicotinepleister en nicotinekauwgom gebaseerd.

Behandeling	% stoppers na 12 maanden
Varenicline	22,4% <sup>45</sup>
Bupropion	15,4% <sup>45</sup>
Nicotinevervangende middelen	14,8% <sup>6</sup>
Placebo	9,3% <sup>45</sup>
Stoppen zonder hulp	5% <sup>7</sup>

De kans om na een stoppoging weer te gaan roken is afhankelijk van de duur van de periode waarin men geslaagd is om te stoppen. Hoe langer deze periode, hoe kleiner de kans dat men weer gaat roken. De kans om weer te gaan roken na een succesvolle stoppoging binnen het eerste jaar zit verrekend in de effectmaat percentage stoppers na 12 maanden. Voor de periode hierna werden in het model drie verschillende herstartpercentages gehanteerd: tussen 1-5 jaar, tussen 6-10 jaar en langer dan 10 jaar. Op basis van Nederlandse gegevens in een publicatie van Feenstra et al.<sup>8</sup> werd duidelijk dat 26 maanden na stoppen met roken geen terugval meer plaats vond - voor de periode van > 6 jaar na het stoppen met roken werd aldus een herstartpercentage van nul gebruikt in het model. Voor de periode tussen 1-5 jaar werd een gemiddeld gemiddelde herstartpercentage van 6,8 % (verkregen uit Feenstra et al.<sup>8</sup>) gebruikt. De fabrikant geeft duidelijk aan hoe dit gemiddelde percentage is verkregen.

#### **4.c. Kosten**

Zoals beschreven bij 3.c. is onderhavige analyse uitgevoerd vanuit het gezondheidszorg perspectief. In de analyse zijn de kosten van geneesmiddelen meegenomen (incl. 5 minuten tijd om een recept te schrijven), de kosten van intensieve begeleiding (12 x 10 minuten) en de kosten van behandeling van aan roken gerelateerde aandoeningen. Het incalculeren van 5 minuten tijd om een recept te schrijven is overbodig omdat het uitschrijven tijdens een regulier consult dient plaats te vinden en niet in 'extra' tijd.

Voor de kosten van geneesmiddelen is de fabrikant uitgegaan van de aanname dat ieder middel 12 weken gebruikt wordt. Deze aanname lijkt niet erg realistisch. Uit het kostenoverzicht voor de verschillende farmacologische interventies in het farmacotherapeutische rapport blijkt dat de duur van de interventies niet hetzelfde is (paragraaf 5a). Het effect van deze aanname op de totale interventiekosten en de IKER is niet verder onderzocht door de fabrikant.

In het model wordt voor de verschillende behandelingen met de volgende kosten gerekend:

Behandeling	Kosten
Varenicline + intensieve begeleiding	€ 383,10
Bupropion + intensieve begeleiding	€ 327,80
Nicotinevervangende middelen + intensieve begeleiding	€ 323,34
Stoppen zonder hulp	€ 0

Daarnaast worden de kosten van aan roken gerelateerde aandoeningen meegenomen in de modelstudie. De fabrikant geeft duidelijk aan uit welke bronnen de jaarlijkse behandelkosten voor COPD, longkanker, coronaire hartziekten en beroerte zijn verkregen, hetzelfde geldt voor de kosten van een astma exacerbatie.

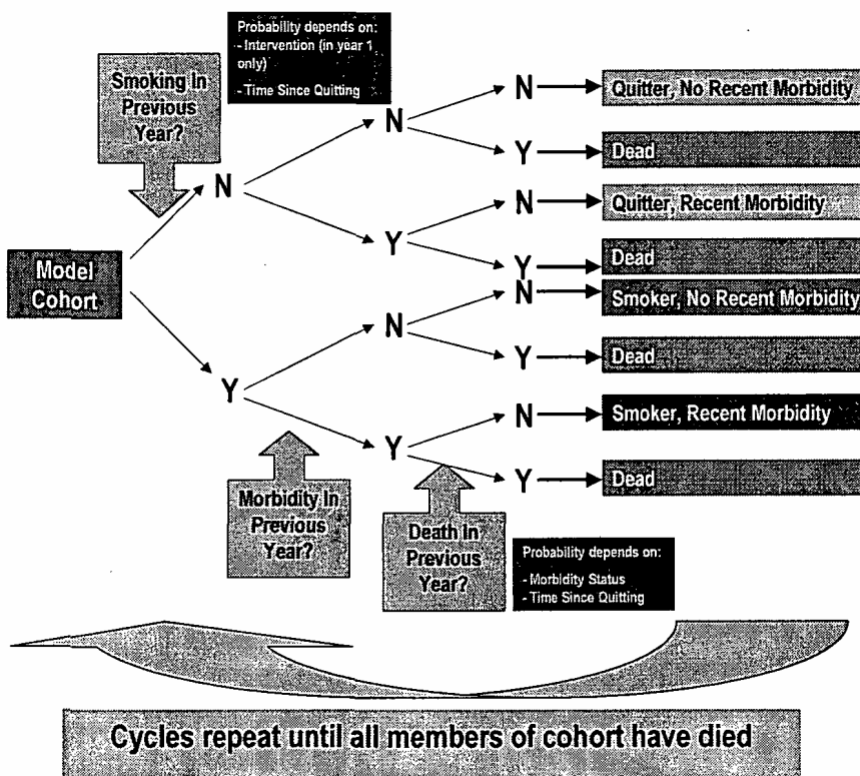
#### 4.d. Methode modellering

##### Structuur van het model

Het BENESCO model is gebaseerd op een gepubliceerd model (HECOS model)<sup>9</sup> Het model gaat er van uit dat mensen die stoppen met roken een lagere kans hebben op het krijgen van aan roken gerelateerde aandoeningen.

Na ieder jaar simuleren worden de leden van het cohort opgedeeld in drie groepen 'rokers':

- 1) roker;
- 2) recente stopper (1-5 jaar gestopt);
- 3) lange stopper (>5 jaar gestopt).



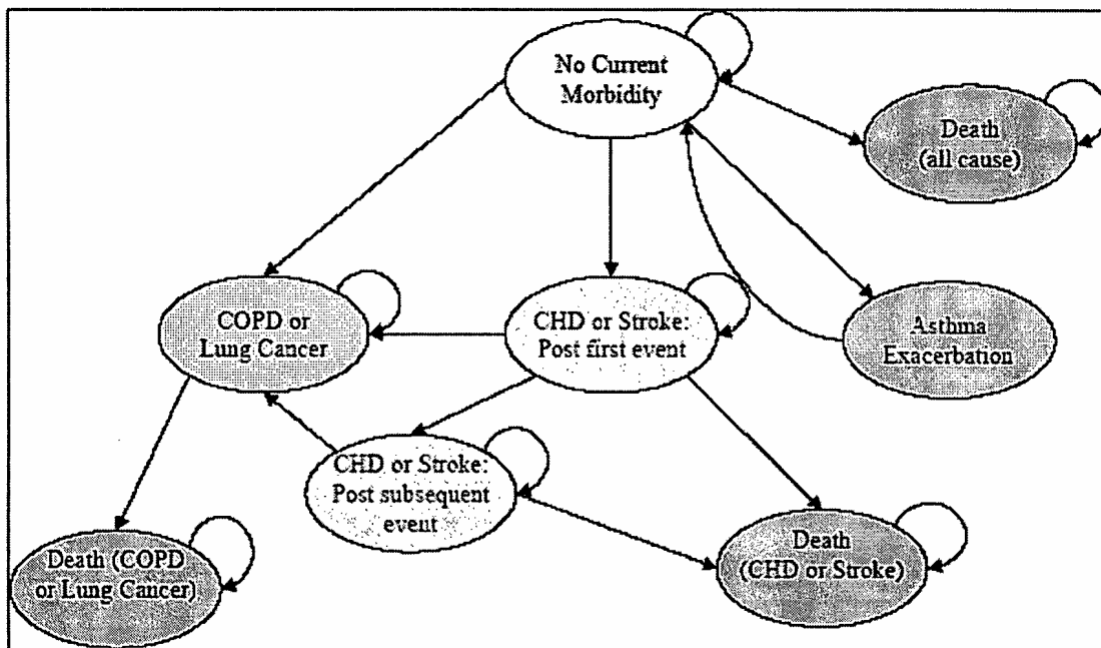
Figuur 1. Schematische weergave van het model.

### Overgangskansen

De overgangskansen tussen deze drie toestanden zijn gebaseerd op data over succesvol stoppen en data over opnieuw beginnen met roken na gestopt te zijn.

Ieder jaar is er een kans om een aan roken gerelateerde aandoening te krijgen. Iedere rokersgroep is daarom opgedeeld in twee groepen: aanwezigheid van aan roken gerelateerde aandoeningen en afwezigheid van aan roken gerelateerde aandoeningen. Voor het krijgen van deze aandoeningen is in het model gebruik gemaakt van leeftijd- en geslachtsgebonden incidentie en prevalentie van aan roken gerelateerde aandoeningen van vier chronische aandoeningen (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), longkanker, coronaire hartziekte en beroerte). Het is mogelijk om in het model ook rekening te houden met het krijgen van ernstige astma exacerbaties. De aan roken gerelateerde aandoeningen zijn verder onderverdeeld in chronische, progressieve aandoeningen (COPD en longkanker) en aandoeningen met een acuut en terugkerend verloop (coronaire hartziekte, beroerte en astma exacerbaties).

Chronisch progressieve aandoeningen zijn hiërarchisch dominant ten opzichte van de andere aan roken gerelateerde aandoeningen. Dit houdt in dat iemand met COPD of longkanker in deze gezondheidstoestand blijft totdat hij/zij overlijdt en deze persoon niet over kan gaan naar bijvoorbeeld de gezondheidstoestand beroerte. Echter, iemand met een coronaire hartziekte of een beroerte kan wel COPD of longkanker ontwikkelen. Daarnaast sluiten de gezondheidstoestanden elkaar uit. Figuur 2 geeft een overzicht van de aan roken gerelateerde aandoeningen en de onderlinge verbanden.



Figuur 2. Roken gerelateerde aandoeningen

Aan iedere gezondheidstoestand is een waarde voor gezondheid, kwaliteit van leven en kosten verbonden. Jaarlijks berekent het model hoeveel leden in het cohort een aan roken gerelateerde aandoening hebben en het aantal overleden mensen. Het model maakt onderscheid in 3 leeftijdscategorieën: 18-34 jaar, 35-64 jaar en 65 jaar en ouder. Leden van het cohort kunnen sterven aan een aan roken gerelateerde aandoening of sterven als gevolg van een andere oorzaak. Overgangskansen zijn afhankelijk van leeftijd, geslacht, roken-status, en ziekte-status.



Overige aannames

- Mensen die > 5 jaar gestopt zijn met roken hebben dezelfde incidentie voor aan roken gerelateerde aandoeningen en sterftekansen als mensen die nooit gerookt hebben. Deze aanname is gebaseerd op de literatuur (bv. Bahkru et al.<sup>10</sup>).
- Reeds bij het begin van de simulatie zijn aan roken gerelateerde aandoeningen aanwezig, hetgeen overeenkomt met de dagelijkse praktijk.
- Er zijn geen aan roken gerelateerde aandoeningen en sterfte bij mensen jonger dan 35 jaar, behalve astma exacerbaties, gebaseerd op gegevens uit het Nationaal Kompas<sup>3</sup>.
- Relatieve risico's voor aan roken gerelateerde aandoeningen zijn gebruikt als proxy voor de incidentie en prevalentie van aan roken gerelateerde aandoeningen. Dit is een algemeen aanvaarde aanname in 'stoppen met roken modelstudies'<sup>8,9</sup>.
- De incidentie en sterftekansen voor recente stoppers zijn berekend aan de hand van de relatieve risico's van voormalige rokers.

Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. De interne validiteit van het model is onderzocht door alle inputvariabelen op nul te zetten, na te gaan of alle overgangskansen per jaar tot 1 optellen en door na te gaan of in elke cyclus het aantal "levende" en "dode" patiënten optellen tot de oorspronkelijke grootte van het cohort. De externe validiteit van het model is door de fabrikant getoetst door de resultaten te vergelijken met kosteneffectiviteitsstudies uit andere landen.

**4.e. Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

In probabilistische gevoeligheidsanalyses is de robuustheid van de verkregen incrementele kosten effectiviteitsratio's geanalyseerd. Hiertoe zijn 1000 Monte Carlo simulaties uitgevoerd waarbij steeds uit de distributies van elk van de volgende variabelen een random trekking plaatsvond. Voor de volgende variabelen werden distributies gedefinieerd in het model.

1. Het effect van de verschillende behandelingen op het stoppen met roken  
Voor de herstartpercentages van varenicline, bupropion en nicotinevervangende middelen is uitgegaan van een normale verdeling. Voor placebo en stoppen zonder hulp is gebruik gemaakt van een beta-verdeling.

2. Kosten van behandeling

Uitgegaan is van een lognormale verdeling van de kosten.

3 Utiliteiten

Voor de onzekerheid rondom utiliteiten is uitgegaan van een beta-verdeling.

Naast probabilistische gevoeligheidsanalyses heeft de fabrikant univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd, waarbij het effect van het veranderen van één variabele op de uitkomst van de analyse is bekeken. Het betreft de volgende zeven variabelen, deels overeenkomend met de eerder beschreven aannames in het model:

- Gegevens over de effectiviteit van bupropion uit een Cochrane review in plaats van trials;
- Herstart percentages gebaseerd op gegevens uit de Verenigde Staten;
- Andere disconteringspercentages;
- Uitsluiten van het effect op astma exacerbaties;
- Andere tijdschhorizon (20 jaar in plaats van levenslang);

- Geen base-line prevalentie van aan roken gerelateerde aandoeningen;
- Het relatieve risico voor aan roken gerelateerde aandoeningen voor mensen die al lang gestopt zijn is gelijk aan het relatieve risico van voormalige rokers in plaats van het relatieve risico van mensen die nooit gerookt hebben.

Het is niet duidelijk waarom 1) de impact van de effectiviteit van varenicline behandeling en 2) de impact van de aanname '12 weken behandelduur voor elke interventie' op de uitkomsten van de economische evaluatie niet nader zijn onderzocht in univariate gevoeligheidsanalyses.

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn weergegeven. De fabrikant presenteert de resultaten aan de hand van twee vergelijkingen, namelijk de vergelijking van de effecten en kosten van alle behandelingen ten opzichte van het stoppen zonder hulp en het vergelijken van de effecten en kosten van alle behandelingen ten opzichte van varenicline.

### 5.a. Effecten

#### Vergelijking van behandelingen ten opzichte van stoppen zonder hulp

- Het aantal additionele stoppers varieert van 65.800 voor nicotinevervangende middelen tot 117.100 voor varenicline.
- Gezien het hogere aantal stoppers is het niet verrassend dat de analyse laat zien dat varenicline ook het meeste aantal aan roken gerelateerde aandoeningen voorkomt (28.000). Het gaat hierbij om 58% COPD, 15% longkanker, 19% coronaire hartziekte en 7% beroertes die voorkomen worden.
- Als gevolg van een afname in het aantal aan roken gerelateerde aandoeningen daalt ook het aantal aan roken gerelateerde sterfgevallen. De analyse laat zien dat stoppen met roken met behulp van varenicline resulteert in 10.000 minder sterfgevallen. Hiervan is 39% COPD gerelateerde sterfte, 40% longkanker gerelateerde sterfte, 14% sterfte gerelateerd aan coronaire hartziekte en 7% sterfte gerelateerd aan beroertes.
- Het aantal gewonnen levensjaren voor alle interventies ten opzichte van geen hulp bij het stoppen is klein en bedragen 0,09 voor varenicline, 0,054 voor bupropion en 0,051 voor nicotinevervangende middelen.
- Alle interventies hebben ten opzichte van geen hulp bij het stoppen een positief effect op het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY), te weten 0,138 voor varenicline, 0,082 voor bupropion en 0,077 voor nicotinevervangende middelen.

#### Vergelijking van behandelingen ten opzichte van gebruik van varenicline

- Het aantal additionele stoppers met varenicline ten opzichte van bupropion en stoppen zonder hulp varieert van 47.100 voor bupropion tot 117.100 voor het stoppen zonder hulp.
- Per 1000 rokers die proberen te stoppen met behulp van varenicline in plaats van bupropion zijn er 13 mensen minder die een aan roken gerelateerde aandoening krijgen. In vergelijking tot nicotinevervangende middelen zijn dit er 14. Het betreft voornamelijk het voorkomen van COPD. Uitgaande van een tijdshorizon van 20 jaar geeft het gebruik van varenicline een afname in het aantal astma exacerbaties in vergelijking tot bupropion. Deze afname verdwijnt bij een 'life-time' analyse omdat gedurende de periode dat de stoppers langer leven astma patiënten toch een risico lopen op exacerbatie(s).
- Uitgaande van de 'life-time' tijdshorizon laat de analyse zien dat gebruik van varenicline resulteert in respectievelijk 4.000 en 4.400 aan roken gerelateerde sterfgevallen minder in vergelijking tot gebruik van bupropion en nicotinevervangende middelen. Hierbij gaat

het met name om het voorkomen van COPD gerelateerde sterfte en sterfte ten gevolge van COPD en longkanker.

- Het aantal gewonnen levensjaren voor alle interventies ten opzichte van varenicline laat zien dat varenicline het hoogste aantal gewonnen levensjaren heeft, gevolgd door bupropion, nicotinevervangende middelen en geen hulp bij het stoppen
- Alle interventies hebben een bescheiden effect op het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY), waarbij het effect voor varenicline het hoogst is en voor geen hulp bij het stoppen het laagst.

### 5.b. Kosten

#### Vergelijking van behandelingen ten opzichte van stoppen zonder hulp

- De kosten van behandeling zijn het hoogste voor het stoppen met roken met behulp van varenicline, gevolgd door het gebruik van bupropion en nicotinevervangende middelen. De interventiekosten van varenicline bedragen €383,10, die van bupropion bedragen €327,80 en die van nicotinevervangende middelen bedragen €323,34.
- De besparingen ten gevolge van een reductie in het aantal aan roken gerelateerde ziekten zijn ook het hoogst voor varenicline, gevolgd door bupropion en nicotinevervangende middelen. De besparingen bedragen €338,48, €202,31 en €190,05 voor respectievelijk varenicline, bupropion en nicotinevervangende middelen.

#### Vergelijking van behandelingen ten opzichte van gebruik van varenicline

- De interventiekosten en besparingen laten dezelfde trend zien als in de vergelijking stoppen zonder hulp.

Het bijwerkingenprofiel van de interventies is niet identiek. Het effect van bijwerkingen op de effectiviteit en kosten van de interventies is niet onderzocht.

### 5.c. Incrementele KostenEffectiviteitsratio (IKER)

#### Vergelijking behandelingen ten opzichte van stoppen met roken zonder hulp

Stoppen zonder hulp versus	Additioneel aantal stoppers	Additionele kosten behandeling*	Kosten per additionele stopper
Varenicline	117.140	€ 338.7	€ 2890
Bupropion	70.015	€ 289.8	€ 4140
Nicotinevervangende middelen	65.773	€ 285.8	€ 4350

\* 1=€ 100.000

Ten opzichte van het stoppen met roken zonder enige hulp laat de analyse zien dat stoppen met behulp van varenicline (+ intensieve begeleiding) het meest kosteneffectief is.

Stoppen zonder hulp versus	Gewonnen levensjaren	Gewonnen QALY's	Additionele kosten behandeling*	Besparingen voorkomen ziekte*	Kosten per gewonnen levensjaar	Kosten per gewonnen QALY
Varenicline	0,090	0,138	€ 338.7	€ 299.2	€ 490	€ 320
Bupropion	0,054	0,082	€ 289.8	€ 178.8	€ 2320	€ 1520
Nicotinevervangende middelen	0,051	0,077	€ 265.8	€ 168.0	€ 2630	€ 1720

\* 1=€ 100.000

Ook wanneer gekeken wordt naar de kosten per gewonnen levensjaar en de kosten per QALY laat de analyse zien dat stoppen met roken met behulp van varenicline (+ intensieve begeleiding) de minste kosten en de meeste effecten genereert. Gebruik van varenicline domineert gebruik van bupropion en nicotinevervangende middelen.

Vergelijking van behandelingen ten opzichte van gebruik van varenicline

Varenicline versus:	Additioneel aantal stoppers	Verschil in behandelkosten*	Kosten per additionele stopper
Bupropion	47.125	€ 48.9	€ 1040
Nicotinevervangende middelen	51.367	€ 52.8	€ 1030
Stoppen zonder hulp	117.140	€ 338.7	€ 2890

\* 1=€ 100.000

Ten opzichte van varenicline genereert het gebruik van bupropion minder extra stoppers.

Varenicline versus:	Gewonnen levensjaren	Gewonnen QALY's	Additionele kosten behandeling*	Besparingen voorkomen ziekte*	Kosten per gewonnen levensjaar	Kosten per gewonnen QALY
Bupropion	0,036	0,055	€ 55.30	€136,17	kostenbesparend	kostenbesparend
Nicotinevervangende middelen	0,040	0,061	€ 59.76	€ 148,42	kostenbesparend	kostenbesparend
Stoppen zonder hulp	0,090	0,138	€ 383,10	€ 338,48	€ 490	€ 320

\* 1=€ 100.000

Het gebruik van varenicline voor het stoppen met roken ten opzichte van het gebruik van bupropion of nicotinevervangende middelen is zowel kostenbesparend wanneer gekeken wordt naar de kosten per gewonnen levensjaren als de kosten per gewonnen QALY.

**5.d. Gevoeligheidsanalyse**Probabilistische gevoeligheidsanalyse:

Als resultaat van de probabilistische gevoeligheidsanalyse presenteert de fabrikant drie cost-effectiveness planes, voor iedere vergelijking met varenicline één.

De cost-effectiveness planes laten zien dat voor de vergelijking van varenicline met bupropion in 17% van de simulaties varenicline minder effectief is dan bupropion en in 12% van de simulaties gebruik van varenicline duurder is dan gebruik van bupropion. Voor de vergelijking van het gebruik van varenicline ten opzichte van stoppen met roken zonder hulp wordt hetzelfde resultaat gezien, alleen bedragen de percentages hier 15% en 74%.

De vergelijking van varenicline ten opzichte van nicotinevervangende middelen resulteert erin dat gebruik van varenicline in 18% van de simulaties minder effectief is. Hier staat tegenover dat het gebruik van varenicline in slechts 5% van de simulaties duurder is dan het gebruik van nicotinevervangende middelen.

Zoals reeds uit bovenstaande beschrijving valt op te maken, liggen de uitkomsten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses in alle drie de situaties verspreid over alle kwadranten van de cost-effectiveness planes. In geen van de gevallen ligt de 95% betrouwbaarheidsellips uniek in één van de vier kwadranten. De incrementele kosten effectiviteits ratio's zijn dan ook niet robuust.

Univariate gevoeligheidsanalyses:

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat gebruik van varenicline ten opzichte van bupropion en nicotinevervangende middelen in alle gevallen kostenbesparend blijft.

Voor de vergelijking van varenicline met het stoppen zonder hulp varieerden de kosten per gewonnen levensjaar van € 490 - € 7720. en de kosten per QALY van € 320 - € 4450.

Het excluderen van het effect van astma exacerbaties heeft geen effect op de resultaten van de analyse. Het aannemen van een tijdshorizon van 20 jaar in plaats van 'life-time' heeft de meeste invloed op de uitkomsten van de analyse. De fabrikant merkt terecht op dat een tijdshorizon van 20 jaar te kort is om alle kosten en effecten van het stoppen met roken op het voorkomen van aan roken gerelateerde aandoeningen en sterfte in kaart te brengen.

De fabrikant concludeert dat de resultaten robuust zijn voor de meeste veranderingen in invoergegevens of gemaakte aannames.

## 6. Overwegingen en conclusie

De CFH is van oordeel dat in de farmaco-economische analyse ook de vergelijking met nortriptyline had moeten worden meegenomen. Op basis van de resultaten van de onderhavige farmaco-economische evaluatie concludeert de CFH dat de doelmatigheid van het gebruik van varenicline ten opzichte van bupropion, nicotinevervangende middelen of stoppen zonder hulp onvoldoende is onderbouwd.

De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de gepresenteerde analyses:

1. Vanwege de beperkte externe validiteit van de registratiestudies met varenicline is het klinische effect van varenicline vanuit de registratiestudies mogelijk gunstiger dan de effectiviteit van dit middel in de dagelijkse praktijk. De impact van het klinische effect van varenicline op de uitkomsten van de farmaco-economische analyses is niet onderzocht.
2. De aanname 12 weken behandelen ongeacht de interventie lijkt niet realistisch. Het effect op de interventiekosten en de IKER is niet geanalyseerd in een univariate gevoeligheidsanalyse.
3. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt dat de gepresenteerde IKER's niet robuust zijn.

## 7. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006.
2. Van Baal PH, Hoeymans N, Hoogenveen RT, et al. Disability weights for comorbidity and their influence on Health-adjusted Life Expectancy. *Popul Health Metr* 2006; 4:1.
3. [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)
4. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial antagonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; (296(1)): 56-63.
5. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; 296(1): 47-55.
6. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD000146.
7. Foulds J, Burke M, Steinberd M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9(1):39-53.
8. Feenstra T.L. Van Baal P.H. Hoogenveen R.T. et al. Cost-effectiveness of interventions to reduce tobacco smoking in the Netherlands. An application of the RIVM Chronic Disease Model. RIVM, Bilthoven. <http://www.rivm/bibliotheek/rapporten/260601003.pdf> (Maart 2007)
9. Orme ME, Hogue SL, Kennedy LM, Paine AC, Godfrey C. Development of the health and economic consequences of smoking interactive model. *Tob Control* 2001; 10(1): 55-61.
10. Bahkru A and Erhlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the third national health and nutrition examination survey. *Plos Med* 2005; 2(6): e160.

## Farmacotherapeutisch rapport varenicline (Champix®) bij de indicatie tabaksabstinentie

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel varenicline (Champix®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met nicotinevervangende middelen, bupropion en nortriptyline. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De studies met varenicline bij het stoppen met roken hebben een beperkte externe validiteit, doordat uitgebreide exclusiecriteria zijn gehanteerd, alleen gezonde deelnemers meededen en de deelnemers mogelijk extra gemotiveerd waren. De gevonden succespercentages voor bupropion waarmee varenicline direct is vergeleken wijken in negatieve zin af van gegevens uit andere studies. Varenicline blijkt bij indirecte vergelijking niet werkzaamere dan nicotinevervangende middelen of nortriptyline. Een directe vergelijking tussen varenicline en nicotinevervangende middelen of nortriptyline ontbreekt. Op grond van deze beperkingen kan niet geconcludeerd worden dat varenicline een grotere werkzaamheid heeft bij stoppen met roken dan andere farmacologische hulpmiddelen.

De bijwerkingen van varenicline, bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen zijn verschillend. Met varenicline treden minstens zo vaak bijwerkingen op als met bupropion en nortriptyline. Nicotinevervangende middelen hebben relatief de minste bijwerkingen.

De ervaring met varenicline is beperkt. Met bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen bestaat ruime ervaring.

De toepasbaarheid van varenicline lijkt op dit moment nog in belangrijke mate vergelijkbaar met die van nicotinevervangende middelen. De toepasbaarheid van bupropion en nortriptyline is beperkter.

Het gebruiksgemak van varenicline, bupropion, nortriptyline en de nicotinevervangende middelen is vergelijkbaar.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van tabaksabstinentie is een therapeutische meerwaarde van varenicline ten opzichte van nicotinevervangende middelen, bupropion en nortriptyline niet aangetoond.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Varenicline (Champix®).
<b>Samenstelling</b>	Vareniclinetartraat: 0,5 mg en 1 mg per omhulde tablet.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Stoppen met roken bij volwassenen. <sup>1</sup>
<b>Dosering</b>	Begindosering: 0,5 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen; daarna 0,5 mg tweemaal per dag gedurende 4 dagen. Onderhoudsdosering: 1 mg tweemaal per dag. De behandelduur is 12 weken. Bij patiënten die na 12 weken met succes zijn gestopt met roken, de behandeling zonodig nog 12 weken voortzetten. De dosering afbouwen bij een verhoogd risico tot terugval naar het roken. De behandeling starten terwijl de patiënt nog rookt en een streefdatum vaststellen om te stoppen met roken na 1-2 weken behandeling.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Varenicline is een partiële agonist van $\alpha 4\beta 2$ nicotinerge acetylcholinereceptoren met een geringere intrinsieke werking dan nicotine. Het heeft tevens een antagonistische werking in aanwezigheid van nicotine.

<b>Bijzonderheden</b>	Geen.
-----------------------	-------

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

In Nederland rookt circa 28% van de bevolking.<sup>2</sup> Roken is schadelijk en vormt de belangrijkste vermijdbare doodsoorzaak. Stoppen met roken levert een belangrijke gezondheidswinst op. Veel rokers willen graag stoppen, maar zij vallen vaak terug in hun oude rookgedrag. De kracht van het verslavende effect van nicotine is groot en bij stoppen kunnen er aanzienlijke ontwenningverschijnselen optreden.

Ter ondersteuning van het stoppen met roken bestaan er uiteenlopende methoden. Deze kunnen worden onderscheiden in farmacologische en niet-farmacologische hulpmiddelen. Onder niet-farmacologische hulpmiddelen vallen onder andere acupunctuur, laserbehandeling, hypnose, homeopathische middelen, de Allen Carr methode, stoppen met roken cursus en andere vormen van psychosociale begeleiding. Onder de farmacologische hulpmiddelen vallen nicotinevervangende middelen, bupropion, nortriptyline en kruidenpreparaten. Van kruidenpreparaten en homeopathische middelen zijn geen placebogecontroleerde onderzoeken en er zijn geen aanwijzingen dat alternatieve therapieën beter werken dan placebo.<sup>3</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

In het kader van dit rapport wordt varenicline alleen vergeleken met farmacologische middelen bij het stoppen met roken.

De CBO-richtlijn 'Behandeling van tabaksverslaving' beveelt aan dat aan alle rokers die meer dan tien sigaretten per dag roken en een stoppoging overwegen, het gebruik van een van de nicotinevervangende middelen hierbij in overweging dient te worden gegeven.<sup>3</sup> Ook bij een tweede poging kunnen deze middelen worden geadviseerd. Aan alle rokers die meer dan tien sigaretten per dag roken en willen stoppen, en bij wie het gebruik van nicotinevervangende middelen niet (meer) in aanmerking komt, wordt het gebruik van bupropion of nortriptyline in overweging gegeven. Nortriptyline is weliswaar niet geregistreerd als hulpmiddel bij het stoppen met roken, maar de werkzaamheid hierbij is in klinisch onderzoek aangetoond.<sup>4</sup> Behalve in de CBO-richtlijn is nortriptyline ook opgenomen in de NHG-standaard 'Stoppen met roken'.<sup>21</sup> In de NHG-standaard zijn nicotinevervangende middelen de eerste keus als medicamenteuze ondersteuning bij stoppen met roken. Nortriptyline en bupropion worden in deze standaard beschouwd als gelijkwaardig en komen in aanmerking als de patiënt daar expliciet om vraagt of als eerdere stoppogingen met nicotinevervangende middelen zijn mislukt. Voor de bepaling van de therapeutische waarde wordt varenicline daarom vergeleken met bupropion, nicotinevervangende middelen en nortriptyline.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd naar RCT's en begeleidende commentaren met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 25-04-2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: varenicline (als vrije tekst en als MESH term), bupropion AND smoking cessation en nortriptylin AND smoking cessation. Naast de publicaties in het fabrikantendossier, zijn er een aantal aanvullende publicaties gevonden.<sup>5-7</sup>

### 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van varenicline is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Op de kwaliteit van leven wordt niet ingegaan, omdat hier geen specifiek onderzoek naar is verricht.

#### 4.a. Werkzaamheid

##### Criteria

Een parameter om de mate van werkzaamheid te bepalen is het percentage personen dat een *continue abstinentie* van het roken bereikt gedurende een bepaalde tijd vanaf de stopdatum. Een andere parameter is de puntprevalentie, die in klinische studies ook wel wordt gemeten. De zeven dagen puntprevalentie is het percentage personen dat abtinent was gedurende de zeven dagen voorafgaande aan een gepland controlebezoek tijdens het onderzoek. Op de puntprevalentie wordt hieronder niet ingegaan.

##### Klinische studies

###### Varenicline

**Gonzales** ea. verrichtten een gerandomiseerde, dubbelblinde, 3-armige, multicentrum studie naar de werkzaamheid en veiligheid van varenicline bij het stoppen met roken.<sup>9</sup> In deze studie werd een behandeling gedurende 12 weken met varenicline vergeleken met bupropion met vertraagde afgifte (bupropion SR) en placebo.

In het onderzoek werden gezonde rokers (18-75 jaar) geïncludeerd, die 10 of meer sigaretten per dag rookten, in het afgelopen jaar minder dan drie maanden abtinent waren en gemotiveerd waren om te stoppen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 42 jaar, gemiddeld rookte men 21 sigaretten per dag en gedurende 24 jaar. Exclusiecriteria waren de aanwezigheid van een ernstige of onstabiele ziekte, diabetes mellitus, lever- of nierfunctiestoornissen, hart en vaatziekten in het afgelopen half jaar, COPD, alcohol- of drugsverslaving, gebruik van tabaksproducten anders dan sigaretten, een BMI (body mass index) <15 of >38, een lichaamsgewicht < 45,5 kg, depressieve stoornissen in het afgelopen jaar of een psychiatrische aandoening in de anamnese. Verder mochten in de maand voor deelname aan de studie geen nicotinevervangende middelen, clonidine of nortriptyline gebruikt zijn.

De deelnemers (n=1025) werden 1:1:1 gerandomiseerd naar een van de drie onderzoeksarmen: varenicline (getitreerd tot 1 mg tweemaal per dag; n = 349), bupropion SR (getitreerd tot 150 mg tweemaal per dag; n = 329), of placebo (n = 344). Gedurende de eerste 12 weken kregen alle deelnemers dagelijks de studiemedicatie en wekelijks een kort (circa 10 minuten) stoppen met roken begeleidingsgesprek. Na de behandeling was er een vervolperiode van 40 weken. In deze periode waren per deelnemer vijf polikliniekbezoeken geagendeerd en zes telefonische consulten. Het niet roken werd vastgesteld door middel van zelf rapportage van de deelnemers in combinatie met een koolmonoxidebepaling in de uitademingslucht, waarbij een grenswaarde werd gehanteerd van 10 ppm.

De primaire uitkomstmaat was het percentage continue abstinentie van week 9 tot en met week 12. Secundaire uitkomstmaten waren het percentage continue abstinentie van week 9 tot week 24 en van week 9 tot week 52. De omvang van de studiepopulatie werd zodanig berekend, dat de studie ook voor de secundaire uitkomstmaten voldoende power zou hebben. De *intention to treat* (ITT) populatie werd gedefinieerd als alle deelnemers die ten minste één dosis van de studiemedicatie inname n. Deelnemers die voortijdig uitvielen, werden beschouwd als rokers.

Tijdens de behandelingsfase vielen 90 deelnemers uit in de vareniclinegroep, 104 in de bupropiongroep en 129 in de placebogroep. In alle onderzoeksarmen was *lost to follow up* de belangrijkste reden voor uitval, gevolgd door weigering om nog verder deel te nemen. In de varenicline-arm participeerden 213/349 deelnemers gedurende de volledige studieduur, voor de bupropion-arm was dit 184/329 en voor placebo 187/344.

De percentages continue abstinentie gedurende week 9 tot 12 bedroegen 44% voor varenicline (OR 3,85; 95% CI: 2,70-5,50; p<0,001 t.o.v. placebo, en OR 1,93; 95% CI: 1,40-2,68; p<0,001 t.o.v. bupropion), 29,5% voor bupropion SR (OR 2,0; 95% CI: 1,38-2,89; P<0,001 t.o.v. placebo) en 17,7% voor placebo (zie tabel 1).

De percentages continue abstinentie na een jaar bedroegen 21,9% voor varenicline (t.o.v. placebo OR 3,09; 95% CI 1,95-4,91; p<0,001 t.o.v. bupropion niet significant: OR 1,46; 95% CI: 0,99-2,17; p=0,057), 16,1% voor bupropion SR en 8,4% voor placebo.

De studie van **Jorenby** ea. was in opzet identiek aan de studie van Gonzales. In deze studie namen 1027 rokers deel.<sup>10</sup> De deelnemers werden gerandomiseerd naar een behandeling met varenicline (n=344), bupropion SR (n=342) of placebo (n=341) gedurende 12 weken.

De percentages continue abstinentie gedurende week 9 tot 12 bedroegen 43,9% voor varenicline (t.o.v. placebo OR 3,85; 95% CI: 2,69-5,50; p<0,001; t.o.v. bupropion OR 1,90; 95% CI: 1,38-2,62; p<0,001), 29,8% voor bupropion SR en 17,6% voor placebo.



De percentages continue abstinentie na een jaar bedroegen 23% voor varenicline (t.o.v. placebo OR 2,66; 95% CI: 1,72-4,11;  $p < 0,001$ ; t.o.v. bupropion OR 1,77; 95% CI: 1,19-2,63;  $p = 0,004$ ), 14,6% voor bupropion SR en 10,3% voor placebo.

**Tonstad** ea. onderzochten in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrum studie of een additionele kuur van 12 weken met varenicline zou leiden tot een groter percentage abstinentie.<sup>11</sup> De studie bestond uit twee fasen. In de eerste, open fase werden 1927 gezonde sigarettenrokers twaalf weken behandeld met varenicline (getitreerd tot 1 mg tweemaal per dag). In de laatste behandelweek waren 1236 (64.1%) deelnemers abtinent. Zij gebruikten geen tabak meer en ook geen nicotinevervangende middelen. Aan de daaropvolgende, dubbelblinde, tweede studie fase deden 1210 (62.8%) deelnemers mee. Zij werden gerandomiseerd naar een additionele behandeling met varenicline, 1 mg tweemaal per dag ( $n = 603$ ), of placebo ( $n = 607$ ) gedurende 12 weken.

Primaire uitkomstparameters waren de percentages koolmonoxide bevestigde abstinentie van week 13 tot 24 en van week 13 tot 52. Het percentage abstinentie van week 13 tot 24 was statistisch significant hoger voor de vareniclinegroep dan voor placebo (70,5 t.o.v. 49,6%; 95% CI: 1,95-3,16;  $p < 0,001$ ). Ook voor week 13 tot 52 was het verschil tussen varenicline en placebo statistisch significant verschillend, al was het verschil tussen beide groepen wel kleiner geworden (43,6 t.o.v. 36,9%; 95% CI: 1,06-1,69;  $p = 0,02$ ).

**Oncken** ea. onderzochten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrum studie de werkzaamheid en veiligheid van vier varenicline doseringsregiems bij het stoppen met roken.<sup>5</sup> Bij twee regiems werd de dosering in de eerste week geleidelijk verhoogd (getitreerd) bij de andere twee regiems hadden een gefixeerde dosering. Gezonde rokers (18-65 jaar) werden gerandomiseerd naar een behandeling met varenicline, 0,5 mg tweemaal per dag niet getitreerd ( $n = 129$ ), 0,5 mg tweemaal per dag getitreerd ( $n = 130$ ), 1,0 mg tweemaal per dag niet getitreerd ( $n = 129$ ), 1,0 mg tweemaal per dag getitreerd ( $n = 130$ ), of placebo ( $n = 129$ ) gedurende 12 weken. Een vervolgperiode van 40 weken werd gebruikt om de werkzaamheid op langere termijn vast te kunnen stellen. De primaire uitkomstmaat was het percentage continue abstinentie (bevestigd met een koolmonoxide meting in de uitademingslucht) per gepoolde doseringsgroep gedurende week 4 tot 7, week 9 tot 12 en week 9 tot 52.

De percentages continue abstinentie van week 9 tot 12 waren groter in de 1 mg groep (49,4%) en de 0,5 mg groep (44%) dan in de placebogroep (11,6%;  $p < 0,001$  t.o.v. beide doseringen). De percentages continue abstinentie van week 9 tot 52 waren groter in de 1 mg groep (22,4%;  $p < 0,001$ ) en de 0,5 mg groep (18,5%;  $p < 0,001$ ) dan in de placebogroep (3,9%). Varenicline werd in het algemeen goed verdragen. Misselijkheid trad op bij 16 tot 42% van de deelnemers die met varenicline behandeld werden. Misselijkheid trad minder frequent op bij de groepen waarbij varenicline getitreerd werd.

**Nides** ea verrichtten een multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 2 studie naar de werkzaamheid en veiligheid van varenicline bij het stoppen met roken.<sup>6</sup> Drie doseringen van varenicline werden vergeleken met bupropion SR en placebo. Gezonde rokers (leeftijd 18-65 jaar) werden gerandomiseerd naar een behandeling met varenicline 0,3 mg eenmaal per dag ( $n = 128$ ), 1 mg eenmaal per dag ( $n = 128$ ), of 1 mg tweemaal per dag ( $n = 127$ ) gedurende 6 weken plus placebo gedurende 1 week; of een behandeling met 150 mg bupropion SR tweemaal per dag (getitreerd in de eerste drie dagen,  $n = 128$ ) of placebo ( $n = 127$ ) gedurende 7 weken. De koolmonoxide bevestigde percentages continue abstinentie van week 4 tot week 52 waren statistisch significant hoger voor varenicline 1 mg tweemaal per dag, dan voor placebo (14,4 versus 4,9%;  $p = 0,002$ ). Voor de bupropiongroep bedroeg het percentage continue abstinentie 6,3% ( $p = 0,6$  t.o.v. placebo). Het percentage voortijdige uitval ten gevolge van bijwerkingen was 15,9% voor bupropion, 11,2 tot 14,3% voor varenicline en 9,8% voor placebo.

Tabel 1. Vergelijkende studies met varenicline bij stoppen met roken

Studie, duur	Behandeling	Behandelduur (weken)	N (ITT)	% abstinert		
				12 wkn	24 wkn	52 wkn
Gonzales, 1 jaar	Varenicline 1 mg, 2 dd	12	349	44,0**	29,5*	21,8*
	Bupropion SR 150 mg, 2 dd	12	329	29,5*	20,7*	16,1*
	Placebo 2dd	12	344	17,7	10,5	8,4
Jorenby, 1 jaar	Varenicline 1 mg, 2 dd	12	343	43,9**	29,7*	23,0**
	Bupropion SR 150 mg, 2 dd	12	340	29,8*	20,2*	14,6
	Placebo 2dd	12	340	17,6	13,2	10,3
Tonstad, 1 jaar	Varenicline/varenicline (1mg, 2dd)	12+12	603	-	70,5*	43,6‡
	Varenicline 1mg, 2dd/Placebo 2dd	12+12	607	-	49,6	36,9
Oncken, 1 jaar	Varenicline 1 mg, 2 dd	12	259	49,4*	-	22,4*
	Varenicline 0,5 mg, 2 dd	12	259	44,0*	-	18,5*
	Placebo 2dd	12	129	11,6	-	3,9
Nides, 1 jaar	Varenicline 1mg, 2dd/Placebo 2dd	6+1	127	-	-	14,4¥
	Bupropion SR 150 mg, 2 dd	7	128	-	-	6,3
	Placebo 2dd	7	127	-	-	4,9

\* statistisch significant ten opzichte van placebo,  $p=0,001$ ; \*\* statistisch significant ten opzichte van bupropion en placebo,  $p=0,001$ , m.u.v. de studie van Jorenby, hierin heeft na 52 weken varenicline vs. bupropion een  $p=0,004$ ; ‡  $p=0,02$  t.o.v. placebo bij de 2<sup>e</sup> kuur; ¥  $p=0,002$  t.o.v. placebo.

### Bupropion

In een Cochrane review zijn 40 studies met bupropion bij het stoppen met roken en met een langere duur geïncludeerd. De stoppercentages in de bupropiongroep zijn gemiddeld 19,0% en in de controlegroep gemiddeld 10%. De *odds ratio* van abstinentie met bupropion ten opzichte van placebo bedraagt 1,94 (1,72-2,19).<sup>4</sup> In een subgroep-analyse van de 17 studies waarin stoppercentages na 12 maanden gerapporteerd worden is het stoppercentage in de bupropiongroep gemiddeld 17,2% en in de controlegroep 9,4%. De *odds ratio* van abstinentie met bupropion ten opzichte van placebo na 12 maanden bedraagt 1,83 (1,57-2,13).

### Nicotinevervangende middelen

In een Cochrane meta-analyse naar de werkzaamheid van nicotinevervangende middelen werden 123 onderzoeken geïncludeerd.<sup>12</sup> Hiervan droegen 103 studies bij aan de primaire vergelijking tussen nicotinevervangende middelen en placebo of een controlegroep zonder nicotinevervangende middelen. Nicotinevervangende middelen verminderen de onthoudings symptomen die geassocieerd zijn met het stoppen met roken.

De *odds ratio* van abstinentie met nicotinevervangende middelen ten opzichte van placebo bedraagt 1,77 (95% CI: 1,66 to 1,88). Alle vormen van nicotinevervangende middelen (kauwgom, pleister, neusspray, inhaler, sublinguale tablet) zijn effectief als onderdeel van de behandeling bij het stoppen met roken. Deze middelen verhogen de kans op abstinentie ongeacht de omstandigheden (duur van de behandeling, intensiteit van additionele ondersteuning, omgeving waarin de nicotinevervangende middelen werden gegeven). Bij zware rokers (personen die meer dan 15 sigaretten per dag roken), blijkt dat de kans op een geslaagde stoppoging met een factor 1,5-2 wordt verhoogd bij het gebruik van nicotinevervangende middelen.

### Nortriptyline

In een Cochrane review zijn zes studies met nortriptyline ( $n=975$ ) bij het stoppen met roken gepooled. Ten opzichte van placebo vergroot nortriptyline de kans op abstinentie 2,34 maal (95% CI: 1,61-3,41).<sup>4</sup>

Tabel 2. Vergelijkende studies met farmacologische ondersteuning bij stoppen met roken

Publicatie	Vergelijking	N	Odds ratio (95% CI) (6-12 mnd)	P-waarde
Gonzales	varenicline vs. bupropion	678	1,46 (0,99-2,17)	0,057
	varenicline vs. placebo	693	3,09 (1,95-4,91)	<0,001
	bupropion vs. placebo	673	-	0,001
Jorenby	varenicline vs. bupropion	686	1,77 (1,19-2,63)	0,004
	varenicline vs. placebo	685	2,66 (1,72-4,11)	<0,001
	bupropion vs. placebo	683	-	-
Hughes	bupropion vs. varenicline	1622	0,60 (0,46-0,78)	-
	bupropion vs. nortriptyline	417	1,43 (0,90-2,27)	n.s.
	bupropion vs. placebo	9940	1,94 (1,72-2,19)	-
	nortriptyline vs. placebo	975	2,34 (1,61-3,41)	-
Silagy	nicotinevervanging vs. placebo	39503	1,77 (1,66-1,88)	-

n.s. = niet statistisch significant; - = niet vermeld

### Discussie:

Met varenicline zijn enkele direct vergelijkende studies met bupropion verricht. Er zijn geen vergelijkende studies verricht met nicotinevervangende middelen of met nortriptyline. De belangrijkste vergelijkende studies met varenicline en bupropion zijn de studies van Gonzales en Jorenby.<sup>10,11</sup> Ook in de studie van Nides is bupropion als vergelijking meegenomen, echter in deze studie is de behandelduur met varenicline korter (6 weken) dan de aanbevolen 12 weken in de registratietekst.<sup>6</sup> In de Cochrane review van Cahill zijn alle vijf hier besproken studies met varenicline geïnccludeerd, inclusief de data uit een ongepubliceerde studie van Reeves.<sup>13</sup> Deze Cochrane analyse vond een gepoolde *odds ratio* voor continue abstinentie na 52 weken voor varenicline versus placebo van 3,22 (95%CI: 2,43 tot 4,27). In deze analyse is ook de studie van Oncken meegenomen. Deze studie valt op door het lage succespercentage in de placebogroep (3,9%). Dezelfde Cochrane analyse vermeldt ook een *odds ratio* voor varenicline versus bupropion van 1,66 (95% CI: 1,28 tot 2,16), gebaseerd op de studies van Gonzales, Jorenby en Nides.<sup>6,10,11</sup> In deze drie studies valt het lage succespercentage van bupropion op (resp. 16,1%, 14,6% en 6,3%). Op grond van de Cochrane review van Hughes kan voor bupropion een succespercentage van 17,2% worden aangehouden.<sup>4</sup> Voor placebo zijn percentage stoppers in de studies van Gonzales en Jorenby (resp. 8,4 en 10,3%) wel in overeenstemming met gegevens uit de literatuur (circa 10%), maar in de studie van Nides wordt ook hier een laag percentage (4,9%) gerapporteerd. Een verklaring voor deze verschillen wordt in de publicaties niet gegeven. Aan de Cochrane review van Cahill<sup>13</sup> mag daarom niet te veel gewicht worden gegeven.

De studies met varenicline zijn uitgevoerd met gezonde rokers. Bij deze studies zijn uitgebreide exclusiecriteria gehanteerd. Potentiële deelnemers met enige psychiatrische stoornis of mentale aandoening werden uitgesloten. Naar schatting heeft circa een derde van de rokers enige vorm van mentale ziekte.<sup>15,16</sup> Door de strenge inclusiecriteria zijn de uitkomsten van de klinische studies niet volledig toepasbaar op de totale populatie rokers. Een andere beperking van de externe validiteit wordt ook in de studie van Jorenby aangegeven.<sup>10</sup> Deze beperking wordt bepaald door het feit dat deelnemers aan klinische studies over het algemeen beter gemotiveerd zijn en in een betere conditie dan de algemene populatie. De succespercentages die in klinische studies met middelen voor stoppen met roken worden gevonden zijn daarnaast hoger dan de succespercentages in de praktijk doordat de deelnemers aan de klinische studies ook intensieve begeleiding ontvangen.

Alle studies met varenicline zijn verricht bij personen die minimaal 10 sigaretten per dag rookten. Deze groep rokers kan in overeenstemming met de CBO richtlijn aangeduid worden als zware rokers. Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid van varenicline bij rokers die minder dan 10 sigaretten per dag roken.

Een probleem bij het bepalen van de continue abstinentie is het objectief verifiëren van de gegevens van de deelnemers hierover. Tijdens de actieve behandelweken vinden wekelijkse visites plaats, waarbij de abstinentie kan worden gecontroleerd aan de hand van het koolmonoxide-gehalte in de uitademingslucht. In de daarop aansluitende vervolgperiode (tot 1 jaar na de stopdatum) vinden de visites veel minder frequent plaats en dus de controles ook. In de studies met varenicline is een grenswaarde voor koolmonoxide gekozen van 10 ppm. De keus voor deze waarde is niet onderbouwd. In een onderzoek van Deveci ea. wordt een grenswaarde van 6,5 ppm

voorgesteld.<sup>14</sup> Deze waarde heeft een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 83%. Wanneer een grens van 10 ppm wordt aangehouden, wordt wel de specificiteit vergroot, maar vermindert de sensitiviteit. Hierdoor worden eventuele rokers minder gemakkelijk gedetecteerd.

#### Conclusie:

De studies met varenicline bij het stoppen met roken hebben een beperkte externe validiteit doordat uitgebreide exclusiecriteria zijn gehanteerd, alleen gezonde deelnemers meededen en de deelnemers mogelijk extra gemotiveerd waren. De gevonden succespercentages voor bupropion waarmee varenicline direct is vergeleken wijken in negatieve zin af van gegevens uit andere studies. Varenicline blijkt bij indirecte vergelijking niet werkzaamere dan nicotinevervangende middelen of nortriptyline. Een directe vergelijking tussen varenicline en nicotinevervangende middelen of nortriptyline ontbreekt. Op grond van deze beperkingen kan niet geconcludeerd worden dat varenicline een grotere werkzaamheid heeft bij stoppen met roken dan andere farmacologische hulpmiddelen.

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

Er zijn nog geen onderzoeken gepubliceerd naar de effectiviteit van varenicline, dat wil zeggen naar de werkzaamheid in de dagelijkse praktijk en over de effectiviteit op langere termijn (>1 jaar). In de praktijk zal het dan waarschijnlijk gaan om een minder gemotiveerde en minder goed begeleide groep personen, waardoor de percentages bereikte abstinentie lager zullen uitvallen.

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

Bijwerkingen van stoppen met roken behandelingen zijn niet altijd te onderscheiden van onthoudingsverschijnselen door het stoppen met roken zelf.<sup>18</sup> Onthoudingsverschijnselen zijn: angst, geïrriteerdheid, emotionele labiliteit, slapeloosheid, verminderd concentratievermogen, toegenomen eetlust, duizeligheid, sufheid en hoofdpijn.

De belangrijkste bijwerkingen van varenicline zijn misselijkheid (32 vs. 10% bij placebo), obstipatie (8,2 vs. 3,1%), abnormale dromen (13,8 vs. 5%) en slapeloosheid (19,1 vs. 12,1%).<sup>1</sup> Misselijkheid neemt snel af, maar slaapstoornissen kunnen enkele weken aanhouden. Hoofdpijn komt voor bij 13-16% van de varenicline gebruikers tegenover zo'n 12% bij placebo. Toename van de eetlust en prikkelbaarheid, kwamen vaker voor bij varenicline (5,6 resp. 6,7%) dan bij placebo (2,2 resp. 6,2%). Ook duizeligheid, braken, diarree, maagklachten, dyspepsie, dysgeusie, flatulentie en droge mond komen vaak voor (1-10%).<sup>1</sup> Bijwerkingen die soms (0,1-1%) optreden zijn: bovenste luchtweginfecties, keelirritatie, heesheid, verminderde eetlust, polydipsie, paniekaanval, bradyfrenie, abnormaal denken, stemmingswisselingen, tremor coördinatiestoornissen, dysartrie, hypertonie, rusteloosheid, lethargie, asthenie, veranderd libido, menorrhagie, vaginale afscheiding, seksuele disfunctie, hartritestoornissen, palpitations, visusstoornissen, oogpijn, verhoogde traanproductie, fotofobie, aandoeningen van het mondslijmvlies, veranderde darmassage, buikpijn, huiduitslag, toegenomen transpiratie, stijve gewrichten, spierspasmen, slaapritestoornissen, malaise, pijn, verhoogde bloeddruk, gewichtstoename, glucosurie, nycturie, polyurie, Ecg-afwijkingen, afwijkende leverfunctietesten.

Aan het einde van de behandeling werd het staken van varenicline geassocieerd met een toename in geïrriteerdheid, neiging om te roken, depressie en/of slapeloosheid bij maximaal 3% van de patiënten.

In de studie van **Gonzales** waren de belangrijkste bijwerkingen misselijkheid (98/349 deelnemers in varenicline-arm, 28.1%) en slapeloosheid (72/329 in de bupropion SR-arm, 21.9%).<sup>9</sup> De studie-uitval ten gevolge van bijwerkingen bedroeg in de varenicline-arm 14/349, in de bupropion SR-arm 34/329 en 24/344 in de placebo-arm.

In de studie van **Jorenby** werd de behandeling gestaakt door 10,5% van de deelnemers in de vareniclinegroep, 12,6% in de bupropion SR groep en 7,3% in de placebogroep.<sup>10</sup> De meest voorkomende bijwerking met varenicline was misselijkheid (bij 29.4%).

Vaak voorkomende bijwerkingen (1-10%) van nicotinevervangende middelen zijn misselijkheid en andere maag-darmstoornissen, hoofdpijn en hik.<sup>17</sup> Soms (<1%) treden op hartkloppingen, urticaria en erytheem. Bij gebruik van de kauwgom kan vooral in het begin van de behandeling irritatie van de mond of keel optreden, evenals speekselvloed, kaakspierpijn, dyspepsie en gastro-oesofageale reflux. Bij de pleisters treden bij circa 20% in de eerste weken milde lokale huidreacties op en jeuk bij ruim 10%. Allergische reacties zijn zelden gemeld.

Slapeloosheid komt zeer vaak (>10%) voor bij het gebruik van bupropion, maar treedt minder vaak op indien er geen doses bupropion voor het slapen wordt toegediend.<sup>19</sup> Vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, concentratiestoornissen, depressie, droge mond, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, tremor, opwinding, onrust, angst, smaakstoornissen, koorts, transpiratie, acuut exantheem, jeuk, urticaria en anorexie. Soms (0,1-1%) treden op: verwardheid, convulsies, hallucinaties en depersonalisatie. Bij een dosering tot 300mg per dag is de incidentie van convulsies ongeveer 0,1% (veelal gegeneraliseerde tonisch-klonische convulsies). Vooral in combinatie met nicotinepleisters is soms ernstige hypertensie gemeld. Ernstige huidreacties (erythema multiforme, Stevens-johnson-syndroom, verergering psoriasis) en overgevoelighedsreacties zijn gemeld. Ook zijn gemeld cardiovasculaire aandoeningen, tinnitus, asthenie, gezichtsstoornissen, stoornis in bloedglucoseconcentratie, verhoogde leverenzymwaarden, geelzucht, parkinsonisme, spiertrekkingen, ongerichte spieractiviteit, abnormale dromen, paresthesie, pollakisurie en urineretentie.

Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum. Als gevolg van de anticholinerge werking treden bijwerkingen op als droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit, mydriasis, accommodatiestoornissen, urineretentie en tachycardie.<sup>20</sup> Verder kunnen optreden orthostatische hypotensie, gewichtstoename en verhoging van de leverenzymwaarden. Soms doen zich voor: tremoren, convulsies, libido en potentiële stoornissen, sufheid, cardiovasculaire afwijkingen, transpiratie, allergische huidreacties, verwarring, delirium, slapeloosheid, duizeligheid en hypertensie. Zelden zijn gemeld: trombocytopenie, agranulocytose, cholestatische icterus en dysartrie. Nortriptyline kan door pupilverwijding de oogdruk verhogen en een aanval van acuut glaucoom veroorzaken.

#### Discussie:

De bijwerkingen van varenicline, bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen zijn verschillend. De meest voorkomende bijwerking van varenicline is misselijkheid, dit treedt op bij bijna een derde van de gebruikers. De belangrijkste bijwerking van bupropion is slapeloosheid (bij circa een vijfde van de gebruikers) en bij nortriptyline staan de anticholinerge effecten op de voorgrond. Nicotinevervangende middelen hebben relatief de minste bijwerkingen.

#### Conclusie:

De bijwerkingen van varenicline, bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen zijn verschillend. Met varenicline treden minstens zo vaak bijwerkingen op als met bupropion en nortriptyline. Nicotinevervangende middelen hebben relatief de minste bijwerkingen.

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

Er zijn geen studies verricht naar de kwaliteit van leven.

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

Bupropion is sinds 1997 internationaal op de markt als hulpmiddel bij het stoppen met roken.<sup>18</sup> Nortriptyline is sinds 1964 in de handel. Ook met nicotinevervangende middelen bestaat ruime ervaring. Varenicline is in de Verenigde Staten sinds 2006 in de handel en in Europa komt het in 2007 op de markt.

#### Conclusie:

De ervaring met varenicline is beperkt. Met bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen bestaat ruime ervaring.

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

De toepasbaarheid van geneesmiddelen wordt beperkt door contra-indicaties en de potentie voor klinisch belangrijke interacties. Het stoppen met roken zelf gaat gepaard met een afname van de CYP1A2-activiteit. Dit kan een verminderde eliminatie met klinisch relevante gevolgen veroorzaken van met name theofylline en clozapine.

Varenicline wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) dient de dosering te worden aangepast (0,5-1 mg 1 dd).<sup>1</sup> Varenicline heeft geen invloed op activiteit van CYP-enzymen of P-gp transporteiwitten.

Er zijn daarop dan ook geen klinisch relevante interacties te verwachten. Gelijktijdige toediening met cimetidine verhoogt de systemische blootstelling van varenicline met 29%. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen dient het gelijktijdige gebruik van cimetidine en varenicline te worden vermeden. In combinatie met transdermale nicotinevervangende therapie treden misselijkheid, hoofdpijn, braken, duizeligheid, dyspepsie en vermoeidheid vaker op dan bij nicotinevervangende therapie alleen. Bij de combinatie varenicline met transdermale nicotinevervangende therapie staakten 36% van de deelnemers de behandeling als gevolg van de bijwerkingen, in vergelijking tot 6% in de groep met alleen nicotinevervangende therapie.<sup>1</sup> Over het gebruik van varenicline tijdens de zwangerschap bij de mens zijn geen gegevens bekend. In dierstudies is varenicline schadelijk gebleken. Onbekend is of varenicline bij de mens overgaat in de moedermelk.

Bupropion heeft als absolute contra-indicaties convulsies, boulimia of anorexia nervosa in de anamnese.<sup>19</sup> Ook de combinatie met MAO-remmers is gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met geneesmiddelen die de drempel voor convulsies verlagen, zoals antidepressiva, antipsychotica, theofylline en systemische corticosteroiden. Gelijktijdig gebruik met risperidon, metoprolol, flecaïnide, propafenon en sommige antidepressiva (desipramine, imipramine, paroxetine) kan resulteren in een verminderde eliminatie van deze middelen. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met orfenadrine, clopidogrel, cyclofosfamide en ifosfamide. Ook is voorzichtigheid geboden bij combinatie met ritonavir, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, valproaat en cimetidine vanwege de beïnvloeding van de kinetiek van bupropion. Het uiteindelijke effect van deze interacties is vooralsnog vooraf niet aan te geven. Bij gelijktijdig gebruik met levodopa en amantadine zijn er aanwijzingen voor een hogere incidentie van bijwerkingen. In combinatie met nicotine transdermale systemen is er een vergroot risico op hypertensie (ook ernstige) en wordt een wekelijks bloeddrukmeting aanbevolen. Gebruik bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijd niet zijn onderzocht. Over het gebruik van bupropion tijdens de zwangerschap bij de mens zijn geen gegevens bekend. Bupropion gaat over in de moedermelk.

Nicotinevervangende middelen zijn met name gecontra-indiceerd bij hartziekten en recente cerebrovasculaire accidenten.<sup>17</sup> Gebruik van een nicotinevervangend middel tijdens de zwangerschap zou theoretisch minder gevaar voor het kind opleveren, dan het continueren van de oude rookgewoonte door de moeder. Nicotine gaat over in de moedermelk.

Nortriptyline is gecontra-indiceerd tijdens de herstelfase van een myocardinfarct.<sup>20</sup> Terughoudendheid is geboden bij epilepsie, organische hersenbeschadiging, urineretentie, prostaathyperplasie, pylorusstenose, hart- en vaataandoeningen, hyperthyreoïdie, lever- en nierfunctiestoornissen. Nortriptyline heeft meerdere geneesmiddelinteracties zo kan de werking van alcohol en andere centraal dempende stoffen bijvoorbeeld worden versterkt evenals die van kinidine en andere membraanstabilerende antiarrhythmica, parasymphicolytica en sympathicomimetica. In combinatie met MAO-remmers zijn ernstige intoxicaties (hyperpyretische en hypertensieve crises, ernstige convulsies en sterfgevallen) voorgekomen. Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege verhoogde gevoeligheid voor de anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen. Nortriptyline gaat over in de moedermelk.

#### Discussie:

De contra-indicaties van varenicline, bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen zijn verschillend. Voor bupropion en nortriptyline gelden enkele absolute contra-indicaties en ook hebben deze middelen een groter risico van geneesmiddelinteracties, waardoor de toepasbaarheid complexer is dan bij nicotinevervangende therapie en varenicline. De toepasbaarheid van varenicline lijkt op dit moment nog in belangrijke mate vergelijkbaar met die van de nicotinevervangende middelen. Echter, doordat varenicline alleen is onderzocht bij gezonde rokers en onderzoek bij grote patiëntengroepen ontbreekt, moet de feitelijke toepasbaarheid nog blijken. Indien tijdens de zwangerschap gekozen zou moeten worden voor een aanvullende behandeling met medicatie lijkt vooralsnog een nicotinevervangend product het minst schadelijk.

#### Conclusie:

De toepasbaarheid van varenicline lijkt op dit moment nog in belangrijke mate vergelijkbaar met die van nicotinevervangende middelen. De toepasbaarheid van bupropion en nortriptyline is beperkter.

#### 4.g. Gebruiksgemak

Varenicline, bupropion en nortriptyline zijn beschikbaar als tablet. Ze dienen tweemaal per dag ingenomen te worden. Nicotinevervangende middelen zijn in verschillende vormen beschikbaar, hierdoor is er voor de gebruiker meer keus. Naast kauwgom en pleisters, is er ook een sublinguale tablet en een vernevelingsvloeistof. Hoewel de pleister als voordeel de eenmaal daagse toediening heeft, is aanpassing aan de individuele behoefte niet mogelijk.

##### Conclusie:

Het gebruiksgemak van varenicline, bupropion, nortriptyline en de nicotinevervangende middelen is vergelijkbaar.

### 5. Overige overwegingen

#### 5.a. Kosten

In de onderstaande tabel (tabel 3) zijn de kosten weergegeven voor de verschillende farmacologische hulpmiddelen bij het stoppen met roken. De kosten zijn weergegeven als apotheekinkoopprijs exclusief btw.

Tabel 3. Apotheekinkoopprijs ex .. op basis van de KNMP taxe mei 2007

Geneesmiddel	Verpakking	Prijs (€) per verpakking	Duur van de kuur*	Kosten (€) per kuur**
Bupropion, tablet	100 stuks à 150 mg	122,43	7-9 weken	120,- tot 157,-
Nicotinepleister	7 stuks à 5, 10 of 15 mg/16u.	11,98	3-6 maanden	159,- tot 318,-
	14 stuks à 17,5 mg	24,04		
	14 stuks à 35 mg	25,36		
Nicotinekauwgom	105 stuks à 2 mg	15,03	3-6 maanden	115,- tot 191,-
	105 stuks à 4 mg	17,05		
	96 stuks à 2 mg	13,82		
Nortriptyline, tablet	100 stuks à 25 mg	14,74	16-20 weken	62,-
	100 stuks à 50 mg	29,28		
Varenicline, tablet	56 stuks à 0,5 mg	90,16	12 weken	246,-
	11 * 0,5 mg + 14 *1 mg	45,08		
	28 stuks à 1 mg	40,25		

\* Uitgegaan is van een gemiddelde behandelingsduur met gemiddelde doseringen. Afhankelijk van de individuele behoefte kan de gebruikte dosering en behandelingsduur variëren. \*\* Weergegeven zijn de afgeronde bedragen op grond van gemiddelde prijzen. Voor nicotinepleisters is gerekend met één pleister per dag en een kostprijs van €12,23 per week. Bij nicotinekauwgom is uitgegaan van een prijs van €0,15 per kauwgom en een gebruik van 8-12 kauwgoms per dag gedurende 3 maanden, gevolgd door een afbouwschema van 1 kauwgom minder per week. Bij nortriptyline is gerekend met een behandelingsduur van 18 weken vanaf starten met 25 mg per dag, hierna stapsgewijs in 3 weken verhogen tot 100 mg per dag, onderhoudsdosering 100 mg per dag gedurende 12 weken, hierna de dosering uitsluipen in drie weken.

##### Conclusie:

Met uitzondering van langdurig gebruik van nicotinepleisters (> 20 weken) is varenicline circa 1,25 tot 4 maal duurder dan de andere farmacologische hulpmiddelen bij het stoppen met roken.

#### 5.b. Bijzonderheden

De CHMP heeft de fabrikant verplicht om een immunotoxiciteitsstudie te verrichten. Ook dient in een prospectieve studie het gebruik van varenicline bij zwangere vrouwen vergeleken te worden met vrouwen die roken tijdens de zwangerschap.

In post marketing studies zal de fabrikant bijwerkingen monitoren die samenhangen met interacties met geneesmiddelen bij COPD en bij cardiovasculaire en psychische aandoeningen. Ook zal de fabrikant rapporteren over een klinische studie naar het verschil in de percentages abstinentie bij abrupt staken versus geleidelijk uitsluipen van de behandeling.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van varenicline

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant geeft aan dat:

- (1) de overheid een inspanningsverplichting heeft om te komen tot 20% rokers in 2010.
- (2) het huidige roken preventiebeleid zich richt op het stoppen met roken
- (3) vergoeding van stoppen met roken methoden in het algemeen kosteneffectief is
- (4) varenicline een nieuw middel is bij het stoppen met roken, met een specifiek werkingsmechanisme, met een therapeutische meerwaarde ten opzicht van bupropion en nicotinevervangende middelen, dat kostenbesparend is in vergelijking tot nicotinevervangende middelen en bupropion en (zeer) kosteneffectief is in vergelijking tot stoppen zonder hulpmiddel.

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

De werkzaamheid van varenicline is alleen aangetoond bij gezonde rokers in een onderzoekssituatie. Er zijn nog geen gegevens over de mate van werkzaamheid in de algemene populatie. Ook is varenicline niet direct vergeleken met nicotinevervangende middelen, die als eerste in aanmerking komen wanneer farmacologische ondersteuning bij het stoppen met roken gewenst is en waarvan de effectiviteit is aangetoond.

De door de fabrikant geclaimde therapeutische meerwaarde is nog onvoldoende onderbouwd.

De onderbouwing van de doelmatigheid van varenicline wordt separaat beoordeeld in het farmaco-economisch rapport over varenicline

## 7. CFH-advies

### 7.a. Achtergrond

Voor bupropion heeft de CFH in 2000 het volgende advies gegeven:

*Voor de behandeling van nicotineverslaving kan een kuur met bupropion worden gebruikt indien de rokers gemotiveerd zijn om te stoppen en daarbij worden begeleid. In één direct vergelijkend onderzoek is bij relatief zware rokers bupropion werkzamer gebleken dan de nicotinepleister op een meetpunt één jaar na de stopdatum. In het direct vergelijkende onderzoek stopten significant meer rokers de behandeling vanwege bijwerkingen door gebruik van bupropion dan van de nicotinepleister. Om een definitief oordeel te kunnen geven over de meerwaarde van bupropion is onderzoek noodzakelijk naar het effect in de praktijk van alledag en op de langere termijn (> 1 jaar).*

### 7.b. CFH Advies varenicline

Wanneer bij het stoppen met roken farmacologische ondersteuning gewenst is (ook bij een tweede stoppoging), gaat de voorkeur uit naar nicotinevervangende middelen. Hiermee bestaat veel ervaring, deze middelen hebben relatief weinig bijwerkingen en zijn breed toepasbaar. Wanneer nicotinevervangende middelen niet (meer) in aanmerking komen, kan het gebruik van bupropion of nortriptyline worden overwogen. Varenicline komt als derde optie in aanmerking, omdat het vooralsnog alleen is onderzocht bij gezonde en gemotiveerde rokers. Om een definitief oordeel te kunnen geven over de plaats van varenicline is onderzoek noodzakelijk naar het effect in de dagelijkse praktijk en op de langere termijn (> 1 jaar).



## 8. Literatuur

1. SPC registratietekst varenicline. EMEA, 2007.
2. RIVM: Nationaal kompas volksgezondheid.
3. CBO Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving. Utrecht, 2004.
4. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
5. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15):1571-7.
6. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15):1561-8.
7. Johnson BA. New weapon to curb smoking. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15):1547-50.
8. Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation. *JAMA.* 2006; 296(1):94-5.
9. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(1):47-55.
10. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(1):56-63.  
Erratum in: *JAMA.* 2006 Sep 20;296(11):1355.
11. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(1):64-71.
12. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
13. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
14. Deveci SE, Deveci F, Acik Y et al. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med.* 2004; 98: 551-6.
15. Leonard S, Adler LE, Benhammou K, et al. Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; 70(4):561-70.
16. Murphy JM, Horton NJ, Monson RR, et al. Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling County Study. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(9):1663-9.
17. Farmacotherapeutisch Kompas. Loenen AC van (red). CVZ, Diemen, 2007.
18. Informatorium Medicamentorum. KNMP, Den Haag; 2007.
19. IB registratietekst bupropion. CBG, Den Haag.
20. IB registratietekst nortriptyline. CBG, Den Haag.
21. Chavannes NH, Kaper J, Frijling BD, et al. NHG-standaard Stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2007; 50(7):306-14.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.*

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

## Kostenconsequentieraming van opname van varenicline (Champix®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Varenicline is een geneesmiddel dat is geregistreerd voor stoppen met roken bij volwassenen<sup>1</sup>. In Nederland rookt circa 28% van de bevolking.<sup>2</sup> Roken is schadelijk en vormt de belangrijkste vermijdbare doodsoorzaak. Stoppen met roken levert een belangrijke gezondheidswinst op. Veel rokers willen graag stoppen, maar zij vallen vaak terug in hun oude rookgedrag. De kracht van het verslavende effect van nicotine is groot en bij stoppen kunnen er aanzienlijke ontwenningverschijnselen optreden.

Ter ondersteuning van het stoppen met roken bestaan er uiteenlopende methoden. Deze kunnen worden onderscheiden in farmacologische en niet-farmacologische hulpmiddelen. Onder niet-farmacologische hulpmiddelen vallen onder andere acupunctuur, laserbehandeling, hypnose, homeopathische middelen, de Allen Carr methode, stoppen met roken cursussen en andere vormen van psychosociale begeleiding. Onder de farmacologische hulpmiddelen vallen nicotinevervangende middelen, bupropion, nortriptyline en kruidenpreparaten. Van kruidenpreparaten en homeopathische middelen zijn geen placebogecontroleerde onderzoeken en er zijn geen aanwijzingen dat alternatieve therapieën beter werken dan placebo.<sup>2</sup>

Aangezien van deze middelen en methoden alleen nortriptyline voor vergoeding in aanmerking komt wordt in deze kostenconsequentieraming vergeleken met nortriptyline.

### 2. Uitgangspunten

#### **Aantal potentiële gebruikers**

Er zijn in Nederland circa 3,6 miljoen rokers. Deze schatting is gebaseerd op gegevens van Stivoro<sup>3</sup>, gecombineerd met bevolkingsgegevens van het CBS.

Van deze rokers doet jaarlijks circa 15% (schatting fabrikant o.b.v. TNS-NIPO onderzoek) tot 24% tenminste één stoppoging<sup>3</sup>. De fabrikant verwacht dat het aantal stoppogingen met 12,5% zal stijgen wanneer varenicline voor vergoeding in aanmerking zou komen. Dit percentage is gebaseerd op een onderzoek van Kaper et al.<sup>4</sup> waarin een toename van 12,5 werd waargenomen in het percentage patiënten dat een stoppoging onderneemt wanneer vergoeding werd geboden voor een stoppen met roken behandeling. Hiermee bedraagt het aantal personen dat tenminste één stoppoging per jaar onderneemt tussen de 612.000 en 1.010.000.

In welke mate rokers gebruik gaan maken van de mogelijkheid om één of meerdere stoppogingen te ondernemen met behulp van varenicline is moeilijk in te schatten. Uit cijfers van Stivoro blijkt dat 62% van de rokers een stoppoging doet zonder hulpmiddelen en slechts 4% gebruik maakt van een receptgeneesmiddel. Wanneer echter varenicline voor vergoeding in aanmerking zou komen is het goed voorstelbaar dat dit percentage vele malen hoger zal liggen.

Uit de resultaten van de studie van Kaper et al. blijkt dat de rokers die volle dige vergoeding voor stoppen met roken therapieën ontvingen circa 2,6 maal meer gebruik maakten van deze hulpmiddelen. De fabrikant schat op basis hiervan dat in plaats van 4% dan ook 10,4% van de rokers een receptgeneesmiddel zal gaan gebruiken.

De CFH acht het echter goed mogelijk dat het percentage rokers dat bij een stoppoging wellicht varenicline of nortriptyline zou gaan gebruiken vele malen hoger zal kunnen liggen. Dit vanwege de situatie die ontstaat wanneer deze middelen voor vergoeding in aanmerking komen en de overige stoppen met roken therapieën niet. Het is waarschijnlijk dat hierdoor het gebruik van receptgeneesmiddelen ten opzichte van de, niet voor vergoeding in aanmerking komende, alternatieven sterk zal stijgen. Met dit effect wordt door de fabrikant geen rekening gehouden. Hoe groot deze factor precies is valt moeilijk te voorspellen.

In deze kostenconsequentieraming worden daarom twee scenario's doorgerekend. Het minimale scenario gaat uit van een factor 2 zodat jaarlijks 20% van de rokers die tenminste één stoppoging ondernemen dit tenminste één maal met behulp van varenicline of nortriptyline doen. Dit scenario resulteert in 122.000 tot 202.000 stoppogingen per jaar. Het maximale scenario gaat uit van een factor 3 (30%), resulterend in 184.000 tot 300.000 stoppogingen per jaar. Als minimale schatting wordt in de kostenconsequentieraming dan ook uitgegaan van minimaal 122.000 en maximaal 300.000 stoppogingen per jaar.

### **Marktpenetratie**

In de kostenconsequentieraming wordt ervan uitgegaan dat het drie jaar kost voordat er een stabiele marktsituatie ontstaat. In het eerste jaar wordt daarom uitgegaan van 33% market-uptake, in het tweede jaar van 66% en in het derde jaar 100%. De fabrikant houdt in zijn raming rekening met de opkomst van nieuwe medicamenteuze interventies waardoor het gebruik van varenicline na verloop van tijd weer zal afnemen. Waarop deze aannahme gebaseerd is, is echter onduidelijk. Met de eventuele toekomstige beschikbaarheid van alternatieven kan in deze kostenconsequentieraming geen rekening worden gehouden.

Aangezien nortriptyline al als generiek beschikbaar is worden er geen marketing-inspanningen verricht om het gebruik van nortriptyline te stimuleren. Daarnaast is het middel niet voor deze indicatie geregistreerd en is het nog niet zo lang in de richtlijnen opgenomen waardoor er waarschijnlijk nog enige mate van onbekendheid bestaat met het gebruik van nortriptyline als ondersteunende therapie bij het stoppen met roken. Hierdoor is het de verwachting dat enerzijds het gebruik van nortriptyline de komende jaren zal stijgen maar dat anderzijds, bij volledige vergoeding van varenicline, in een substantieel deel van de gevallen de voorkeur gegeven zal worden aan varenicline. Hoe groot dit deel zal zijn valt moeilijk te voorspellen, daarom wordt in deze raming uitgegaan van een minimum en een maximum scenario. In het minimum scenario wordt uitgegaan van een verdeling van het aantal stoppogingen met behulp van receptgeneesmiddelen van 50% varenicline en 50% nortriptyline. In het maximumscenario van 80% varenicline en 20% nortriptyline. Hierbij wordt aangenomen dat deze verhouding constant is over de tijd.

### **Kosten<sup>4</sup>**

*Varenicline:* De kosten van één dag behandelen met varenicline bedragen € 3,22 (A.I.P.). Een kuur bestaat uit 12 weken, eventueel te verlengen met nog eens 12 weken indien de stoppoging na 12 weken succesvol is. Binnen een volledige kuur van 12 weken wordt begonnen met een startverpakking, voldoende voor 14 dagen (A.I.P.: € 40,10) gevolgd door 10 weken een tablet van 1 mg (A.I.P.: € 1,61 per stuk) tweemaal per dag.

Uitgaande van twee voorschriften per kuur (één voor de startverpakking en één voor de vervolgbehandeling) bedragen de totale kosten van één gehele kuur: € 285,75 (inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW).

Omdat niet aannemelijk is dat alle stoppers de gehele 12 weken af zullen maken wordt ervan uitgegaan dat 25% van de rokers die een stoppoging met behulp van varenicline doen, de behandeling met varenicline na 2 weken staken. De gemiddelde totale behandelkosten per patiënt bedragen dan € 225,83. Er zullen echter ook rokers zijn die na de eerste stoppoging een tweede poging zullen ondernemen. Ook zullen er rokers zijn die na een succesvolle stoppoging met varenicline de behandeling met nog eens 12 weken zullen verlengen. Al met al zullen de gemiddelde behandelkosten per persoon die een stoppoging doet per jaar ongeveer overeenkomen met de gemiddelde behandelkosten van één gehele kuur: € 285,75. Met dit bedrag zal in deze kostenconsequentieraming worden gerekend.

### *Nortriptyline:*

De behandeling met nortriptyline bestaat uit een opbouwfase en een onderhoudsbehandeling gedurende 12 weken met 75 mg. Ook bij de behandeling met nortriptyline zal een gedeelte van de stoppers de gehele behandeling afmaken, maar ook hier kunnen stoppers meerdere pogingen doen of het middel langer gebruiken. Voor de totale behandelkosten wordt dan ook gerekend met de kosten van 12 weken behandelen met eenmaal daags 75 mg. Een tablet van 50 mg kost € 0,29, een tablet van 25 mg kost € 0,15 (A.I.P.). De totale kosten van 12 weken behandelen, uitgaande van twee voorschriften, bedragen € 49,43 (inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW).

## **3. Kostenconsequenties**

Naar schatting zullen jaarlijks circa 122.000 tot 300.000 stoppogingen met behulp van varenicline of nortriptyline worden ondernomen, drie jaar na eventuele opname van varenicline in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Een stoppoging met behulp van varenicline kost gemiddeld € 285,75, een stoppoging met behulp van nortriptyline kost gemiddeld € 49,43. Een stoppoging met varenicline kost daarmee € 236,31 per stoppoging meer.

In onderstaande tabel staan de schattingen van de kostenconsequenties weergegeven voor de verschillende scenario's.

Overzicht van de kostenconsequenties bij opname van varenicline in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem						
	Jaar 1 (33%)		Jaar 2 (66%)		Jaar 3 (100%)	
	Minimaal	Maximaal	Minimaal	Maximaal	Minimaal	Maximaal
Aantal stoppogingen	40.667	100.000	81.333	200.000	122.000	300.000
Totale kosten in het minimale scenario (50% varenicline/ 50% nortriptyline) voor:						
- Nortriptyline: (1=1.000.000)	€ 1,0	€ 2,5	€ 2,0	€ 4,9	€ 3,0	€ 7,4
- Varenicline: (1=1.000.000):	€ 5,8	€ 14,3	€ 11,6	€ 28,6	€ 17,4	€ 42,9
Totale meerkosten bij opname van varenicline: (ten opzichte van behandeling met nortriptyline) (1=1.000.000):	€ 4,8	€ 11,8	€ 9,6	€ 23,6	€ 14,4	€ 35,4
Totale kosten in het maximale scenario (80% varenicline/ 20% nortriptyline) voor:						
- Nortriptyline: (1=1.000.000)	€ 0,4	€ 1,0	€ 0,8	€ 2,0	€ 1,2	€ 3,0
- Varenicline: (1=1.000.000)	€ 9,3	€ 22,9	€ 18,6	€ 45,7	€ 27,9	€ 68,6
Totale meerkosten bij opname van varenicline: (ten opzichte van behandeling met nortriptyline) (1=1.000.000):	€ 7,7	€ 18,9	€ 15,4	€ 37,8	€ 23,1	€ 56,7

Uit bovenstaande tabel blijkt dat na drie jaar naar verwachting tussen de 122.000 en 300.000 stoppogingen zullen worden ondernomen met behulp van varenicline of nortriptyline. In het minimale scenario worden varenicline en nortriptyline even vaak ingezet. Dit resulteert in 20,4 tot 49,3 miljoen euro aan totale kosten, 3,0 tot 7,4 miljoen euro voor nortriptyline en 17,4 tot 42,9 miljoen euro voor varenicline. De meerkosten van toepassing van varenicline ten opzichte van nortriptyline bedragen dan tussen de 14,4 en 35,4 miljoen euro op jaarbasis.

In het geval dat vaker voor varenicline dan nortriptyline wordt gekozen bedragen de totale kosten voor nortriptyline en varenicline samen minimaal circa 29,1 miljoen euro en maximaal 71,6 miljoen euro. De kosten voor nortriptyline bedragen dan circa 1,2 tot 3,0 miljoen euro en de kosten voor varenicline tussen de 27,9 en 68,6 miljoen euro. De meerkosten van het gebruik van varenicline in plaats van nortriptyline bedragen in dat geval minimaal 23,1 miljoen euro en maximaal 56,7 miljoen euro.

#### 4. Conclusie

Opname van varenicline in het geneesmiddelenvergoedingssysteem resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De exacte omvang van het gebruik is moeilijk te schatten aangezien het hier om de bijzondere situatie gaat dat varenicline wel voor vergoeding in aanmerking zou komen en alle andere therapieën, behalve nortriptyline, niet. Gebruik van varenicline in plaats van

nortriptyline resulteert in meerkosten van circa € 236, - per stoppoging. Drie jaar na eventuele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem bedragen de totale meerkosten van varenicline tussen de 14,4 miljoen euro (in het meest gunstige geval) tot 56,7 miljoen euro (in het maximale scenario).

## 5. Referenties

1. EPAR SPC registratietekst varenicline. EMEA, 2007.
2. Farmacotherapeutisch rapport varenicline (Champix®). Diemen, College voor zorgverzekeringen 2007.
3. Stivoro, Roken de harde feiten 2005.
4. G-standaard oktober 2007, Z-Index.