

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
10 februari 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-29011964

Datum
5 juni 2009

Ons kenmerk
PAK/29047198

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/12: oxycodon/naloxon (Targinact®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 februari 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot het oxycodon/naloxon (Targinact®). De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/12 dat als bijlage is toegevoegd.

Oxycodon/naloxon (Targinact®) is een tablet met gereguleerde afgifte. De tablet bevat: 10 mg oxycodon (hydrochloride) en 5 mg naloxon (hydrochloride). Tevens zijn tabletten beschikbaar met een dubbele hoeveelheid van beide actieve stoffen.

De geregistreerde indicatie is ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat kan worden behandeld. Naloxon is toegevoegd om opioïd-geïnduceerde obstipatie tegen te gaan.

Volgens rapport 09/12 zijn er geen geneesmiddelen waarmee oxycodon/naloxon onderling vervangbaar is, zodat plaatsing op bijlage 1A niet tot de mogelijkheden behoort. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B is de therapeutische waarde bepaald.

Bij de behandeling van ernstige pijn heeft naar het oordeel van de CFH de combinatie oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens.

Vanwege de therapeutische minderwaarde is de beoordeling van het farmaco-economisch rapport en de kostenconsequentieraming niet afgerond.

Concluderend adviseren wij u om oxycodon/naloxon (Targinact®) niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/12

oxycodon naloxon (Targinact®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 27
april 2009**

Uitgave

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

Volgnummer

29023543

Afdeling

Pakket

Auteur

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	oxycodon naloxon (Targinact®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.b.1.	Therapeutische waardebepaling
4	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 februari 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Targinact®

1. Inleiding

In de brief van 10 februari 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Targinact®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. oxycodon naloxon (Targinact®)

Samenstelling

Tablet met gereguleerde afgifte. Bevat per tablet: 10 mg oxycodon (hydrochloride) en 5 mg naloxon (hydrochloride). Bevat per tablet: 20 mg oxycodon (hydrochloride) en 10 mg naloxon (hydrochloride).

Geregistreerde indicatie

Ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat kan worden behandeld. Naloxon is toegevoegd om opioïd-geïnduceerde obstipatie tegen te gaan.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor oxycodon/naloxon te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, omdat het een therapeutische meerwaarde heeft boven oxycodon monotherapie.

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.

In het GVS is nog geen geneesmiddel opgenomen met een combinatie van een opioïde en een stof die obstipatie vermindert. Verder is naloxon monotherapie niet beschikbaar in een orale of voor het GVS vergelijkbare toedieningsvorm. In dit rapport zal de combinatie oxycodon/naloxon daarom worden vergeleken met (oraal) oxycodon monotherapie. Beide geneesmiddelen zijn beschikbaar in een tablet met verlengde afgifte. Oxycodon is opgenomen op bijlage 1A in cluster ON02AAAO met orale vormen van morfine en hydromorfon. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Oxycodon/naloxon heeft als geregistreerde indicatie ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat kan worden behandeld. Oxycodon is geregistreerd voor de behandeling van chronische hevige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Bij beide betreft het een orale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Oxycodon/naloxon kan worden toegepast bij een leeftijd van 18 jaar en ouder. Oxycodon is bestemd voor gebruik door volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar. Gezien het indicatiegebied zullen beide geneesmiddelen vooral worden gebruikt door volwassenen. Er zijn geen speciale toedieningsvormen voor kinderen.

Conclusie: beide geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde

leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Aan de hand van resultaten van klinisch onderzoek kan worden gezegd dat het niet aannemelijk is dat toevoeging van naloxon de effectiviteit van oxycodon ten aanzien van de pijnbestrijding klinisch belangrijk vermindert. Volgens de SPC-teksten komen de bijwerkingen van de combinatie oxycodon/naloxon in grote lijnen overeen met die van oxycodon monotherapie (met gereguleerde afgifte). Toevoeging van naloxon aan oxycodon vermindert echter wel klachten van obstipatie door oxycodon bij patiënten met matige tot ernstige pijn. Dit verschil is statistisch significant en klinisch relevant.
Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Gezien het gestelde onder paragraaf 2.a.3. kan worden geconcludeerd dat de combinatie oxycodon/naloxon niet onderling vervangbaar is met oxycodon. Oxycodon/naloxon kan daarom niet worden ondergebracht op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.b.

Er moet worden beoordeeld of de combinatie oxycodon/naloxon in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij is gevoegd.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

Gebruik van opioïden gaat veelal gepaard met bijwerkingen op het maag-darmkanaal zoals misselijkheid, braken, gastro-oesofageale reflux, buikpijn, accumulatie van gassen en retentie van feces in het colon en incomplete defecatie. Een ernstige vorm hiervan kan leiden tot fecale impactie met paradoxale diarree en incontinentie. Gezien de ernst van opioïdgeïnduceerde obstipatie en de voor de patiënt belastende therapie ervan, is het van belang het optreden van obstipatie te voorkómen. De preventie bestaat uit niet-medicamenteuze behandeling (zoals indien mogelijk aanpassing van voedsel- en vochtinname en voldoende beweging) en medicamenteuze behandeling. Wat betreft de medicamenteuze therapie is een optimaal laxansschema van groot belang. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd (gebruikelijke behandeling). In het algemeen wordt geadviseerd een combinatie toe te passen van een contactlaxans en een laxans dat de ontlasting zachter maakt.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is met name de volgende vergelijking van belang: oxycodon/naloxon

versus oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime.

Toevoeging van naloxon aan oxycodon vermindert klachten van obstipatie door oxycodon bij patiënten met matige tot ernstige pijn. Vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens is er echter geen uitspraak te doen over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime (de gebruikelijke behandeling) bij patiënten met ernstige pijn (de geregistreerde indicatie). Verder is het onduidelijk hoe effectief de hoeveelheid naloxon in de combinatietablet nog is, als in de praktijk op termijn hogere doses oxycodon erbij gegeven moeten worden als de patiënt meer pijn krijgt. Dit is niet ondenkbaar aangezien de onderzoeken zijn uitgevoerd bij patiënten met matige tot ernstige pijn, terwijl de officiële registratie alleen patiënten met ernstige pijn insluit. Uit onderzoek komt naar voren dat circa een derde van de patiënten met matige tot ernstige pijn alsnog een laxans als rescue medicatie moest gebruiken.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstige pijn heeft de combinatie oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens.

3. Conclusie

Gezien het gestelde in paragraaf 2.b.2. komt de combinatie oxycodon/naloxon niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A of 1B van de Regeling zorgverzekering.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport oxycodon/naloxon (Targinact®) bij de indicatie ernstige pijn

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel oxycodon/ naloxon (Targinact®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Toevoeging van naloxon aan oxycodon vermindert klachten van obstipatie bij patiënten met matige tot ernstige pijn. Vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens is er echter geen uitspraak te doen over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime (de gebruikelijke behandeling) bij patiënten met ernstige pijn (de geregistreerde indicatie). Het is onduidelijk hoe effectief de hoeveelheid naloxon in de combinatietablet nog is, als in de praktijk op termijn hogere doses oxycodon erbij gegeven moeten worden. Het is niet aannemelijk dat toevoeging van naloxon de effectiviteit van oxycodon ten aanzien van de pijnbestrijding klinisch belangrijk vermindert. Volgens de SPC-teksten komen de bijwerkingen van de combinatie oxycodon/naloxon in grote lijnen overeen met die van oxycodon monotherapie (met gereguleerde afgifte). De combinatie geeft minder aanleiding tot obstipatie dan oxycodon monotherapie (zie paragraaf 4.a.). Er zijn geen gegevens beschikbaar om een verschil in bijwerkingen aan te tonen tussen oxycodon/naloxon en oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime. Met de combinatie is voldoende ervaring opgedaan.

Toevoeging van naloxon aan oxycodon (met gereguleerde afgifte) verandert niet de mate van toepasbaarheid. Gebruik van laxantia kan soms zorgen voor extra interactierisico's (met name bisacodyl). In het algemeen kan echter worden gesteld dat de toepasbaarheid van de combinatie oxycodon/naloxon vergelijkbaar is met die van oxycodon (met gereguleerde afgifte) al dan niet in combinatie met de meest gangbare laxantia.

Indien bij gebruik van oxycodon/naloxon geen additief laxantia nodig zijn, is het gebruiksgemak hiervan iets groter dan bij oxycodon in combinatie met laxantia.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstige pijn heeft de combinatie oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Targinact®
<i>Samenstelling</i>	Tablet met gereguleerde afgifte. Bevat per tablet: 10 mg oxycodon (hydrochloride) en 5 mg naloxon (hydrochloride). Bevat per tablet: 20 mg oxycodon (hydrochloride) en 10 mg naloxon (hydrochloride).
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat kan worden behandeld. Naloxon is toegevoegd om opioïd-geïnduceerde obstipatie tegen te gaan.
<i>Dosering</i>	Gebruikelijke startdosering: opioïd-naïeve patiënt 10 mg/5 mg 2 maal per dag; niet- opioïd-naïeve patiënt hogere dosis afhankelijk van de eerdere ervaring met opioïden. Bij onvoldoende effect de dosering iedere 1-2 dagen in stappen van 10 mg/5 mg 2 maal per dag ophogen tot een stabiele dosering is bereikt. Maximale dosering is 40 mg/20 mg per dag in twee

	<p>doses.</p> <p>Bij het optreden van doorbraakpijn dient een enkelvoudige dosis 'rescue medicatie' gegeven te worden die overeenkomt met 1/6 van het equivalent van de dagelijkse dosis oxycodon.</p> <p>Bij patiënten die een onvoldoende effect bereiken met de maximale dosering van oxycodon/naloxon kan aanvullend enkelvoudig oxycodon met gereguleerde afgifte gegeven worden. De inname hiervan dient gelijktijdig te gebeuren met die van de combinatie, waarbij de dagelijkse dosering van de totale hoeveelheid oxycodon niet hoger mag zijn dan 400 mg. In de SPC-tekst wordt hierbij aangegeven, dat het voordelige effect van naloxon op de darmfunctie dan verminderd kan zijn.</p>
Werkingsmechanisme	<p>Combinatie van een opioïdreceptoragonist (oxycodon) en een opioïdreceptorantagonist zonder agonistische of morfineachtige eigenschappen (naloxon).</p> <p>Beide werkzame bestanddelen hebben een affiniteit voor κ-, μ- en δ-opioïdreceptoren in de hersenen, het ruggenmerg en perifere organen zoals het maag-darmkanaal. Via stimulering van de κ- en μ-receptoren in het centraal zenuwstelsel wordt met oxycodon pijnstilling verkregen. Stimulering van opioïdreceptoren kan echter ook andere effecten teweeg brengen die gewenst en ongewenst kunnen zijn. Zo kan stimulering van μ-receptoren leiden tot euforie, ademhalingsdepressie, (fysieke) afhankelijkheid en obstipatie.</p> <p>Naloxon is in de orale toedieningsvorm toegevoegd om via een lokale werking het obstiperend effect van oxycodon op het maag-darmkanaal te verminderen. Door de lage biologische beschikbaarheid (< 3%) komt na orale toediening weinig naloxon systemisch beschikbaar. Hierdoor is er een gering risico van een antagonistische werking op opioïdreceptoren in het centrale zenuwstelsel (anti-analgetisch effect).</p>
Opmerking	<p>Wat betreft het oxycodon komt Targinact® farmacokinetisch overeen met oxycodon tabletten met gereguleerde afgifte (Oxycontin®). Hiervan zijn de volgende sterktes op de Nederlandse markt beschikbaar: 5, 10, 20, 40 en 80 mg. De geregistreerde indicatie van deze tabletten is de behandeling van chronische hevige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist.</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent 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

Pijn

Een indeling in vormen van pijn is die in nociceptieve pijn en neuropathische pijn.^{1,2,3} Nociceptieve pijn (somatisch, visceraal) wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging (ook tengevolge van drukverhoging, rek, ontstekingsproces en/of ischemie). Hierbij spelen prostaglandines een belangrijke rol. De pijn is meestal goed behandelbaar met paracetamol, prostaglandinesynthetaseremmers of opioïden.

Neuropathische pijn treedt op na een beschadiging van het perifere en/of centrale zenuwstelsel. Deze pijn wordt vooral behandeld met antidepressiva en anti-epileptica. Paracetamol, prostaglandinesynthetaseremmers of opioïden zijn hier minder effectief. Bij patiënten kan door verschillende processen de ervaren pijn zowel nociceptief als neuropathisch zijn (bijvoorbeeld bij maligne aandoeningen).

Plaats van opioïden en oxycodon in het bijzonder bij de behandeling van (chronische) pijn
Volgens het pijnschema van de WHO zijn sterk werkende opioïden geïndiceerd bij stap 3.^{2,3} Er wordt gestreefd naar een pijnintensiteitscore van < 5 (Pain Intensity Scale¹²), dat wil zeggen een pijnintensiteit die niet interfereert met de dagelijkse activiteiten.

De keuze van het sterke opioïd wordt in de NHG-standaard niet nader aangegeven ('morphine het prototype').³ In de Landelijke richtlijn Pijn van de Integrale kankercentra in Nederland wordt de keuze bepaald door de gewenste toedieningsweg, de nierfunctie en de leverfunctie². Bij orale toediening worden langwerkende preparaten gebruikt voor onderhoudsbehandeling en kortwerkende voor de behandeling van doorbraakpijn. In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt in eerste instantie de voorkeur gegeven aan morphine.¹ Oxycodon kan eventueel als alternatief worden gebruikt.

Opioïdgeïnduceerde obstipatie

Gebruik van opioïden gaat veelal gepaard met bijwerkingen die zodanig ernstig kunnen zijn dat adequate pijnstilling niet kan worden bereikt.^{1,4} Een voorbeeld van een dergelijke bijwerking is die op het maag-darmkanaal die gepaard gaat met misselijkheid, braken, gastro-oesofageale reflux, buikpijn, accumulatie van gassen en retentie van feces in het colon en incomplete defecatie. Een ernstige vorm hiervan kan leiden tot fecale impactie met paradoxale diarree en incontinentie, pseudo-obstructie met anorexie, urineretentie met overloopincontinentie, en verwardheid.⁴ De bijwerkingen op het maag-darmkanaal zijn in de normale therapeutische doseringen het gevolg van stimulatie van vooral perifere μ -receptoren, die vóórkomen in de plexus myentericus en de plexus submucosus in de darmwand.⁴ Stimulatie van μ -receptoren in de plexus myentericus vermindert de afgifte van acetylcholine. Dit leidt tot een verminderd peristaltische reflex, onsamenhangende contracties, verminderde voortstuwing van de darminhoud, een verhoogde tonus van de ileocaecale overgang en de anale sfincter, een langere passagetijd in de dunne en dikke darm en een onvolledige defecatie. De langere verblijftijd in de darmen zorgt voor harde, relatief droge ontlasting door toegenomen absorptie van water en elektrolyten. Stimulatie van μ -receptoren in de plexus submucosus verhoogt de afgifte van noradrenaline, dat via stimulatie van α_2 -receptoren een remming bewerkstelligt van de afgifte van spijsverteringssappen. Er zijn geen eenduidige incidentie- en prevalentiecijfers over opioïdgeïnduceerde obstipatie.⁵

Gezien de ernst van opioïdgeïnduceerde obstipatie en de voor de patiënt belastende therapie ervan, is het van belang het optreden van obstipatie te voorkómen. De preventie bestaat uit niet-medicamenteuze behandeling (zoals indien mogelijk aanpassing van voedsel- en vochtinname en voldoende beweging) en medicamenteuze behandeling.² Wat betreft de medicamenteuze therapie is een optimaal laxansschema van groot belang. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd. In het algemeen wordt geadviseerd een combinatie toe te passen van een contactlaxans en een laxans dat de ontlasting zachter maakt. De NICE-richtlijn geeft indicaties voor benodigde doseringen.¹⁴ Bisacodyl kan tot driemaal daags 20 mg worden gegeven (off label gebruik), macrogol 2-3 zakjes per dag, en lactulose vanaf tweemaal daags 15 ml. Indien dit onvoldoende effectief is kan opioïdrotatie worden toegepast als de situatie zich hiervoor leent. Subcutaan methylnaltrexon kan een alternatief zijn bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen en bij wie een optimaal laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid.⁶

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

In dit rapport staat de vraag centraal of toevoeging van naloxon aan oxycodon met gereguleerde afgifte in een vaste dosiscombinatie farmacotherapeutisch een meerwaarde heeft boven oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansschema (gebruikelijke behandeling). Er zal dus vooral klinisch onderzoek worden besproken waarin oxycodon + naloxon is vergeleken met oxycodon + optimaal laxansschema.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de SPC-tekst van oxycodon/naltrexon, het Assessment Report en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 5 februari 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: oxycodon* AND naloxon*(title). Er is hierbij geen belangrijke aanvullende informatie op het dossier gevonden.

Er zijn twee fase 2 onderzoeken gepubliceerd waarbij onder andere is gezocht naar de meest optimale dosisverhouding tussen oxycodon en naloxon.^{7,8} Verder zijn twee fase 3 gepubliceerd.^{9,10} In dit rapport zullen met name de twee fase 3 onderzoeken worden besproken.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van oxycodon/naloxon is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Van de twee prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, was bij het ene onderzoek het primaire eindpunt gericht op de pijnbestrijding⁹ en bij het andere onderzoek op de vermindering van de obstipatie door toevoeging van naloxon.¹⁰

Pijnstilling

Van belang is of de toevoeging van naloxon, een opioïdreceptorantagonist, niet leidt tot een vermindering van het analgetische effect door oxycodon.

De meest geaccepteerde schalen voor het meten van de intensiteit van pijn zijn de Visual-Analog Scale (VAS; een 10 cm lange lijn waarop 'geen pijn' tot 'ergst mogelijke pijn' kan worden aangegeven) en de Numerical Pain Scale (NPS; een schaal van 0-10).¹¹ Bij meer complexe pijnsyndromen zoals bij kanker wordt gebruik gemaakt van meetinstrumenten, waarbij naast de pijn tevens affectieve, cognitieve en gedragsfactoren worden meegenomen (McGill Pain Questionnaire-MPQ, Minnesota Multiphasic Personality Inventory).¹¹

Voor de vaststelling van de invloed van een geneesmiddel op de pijn zijn verschillende formuleringen van eindpunten mogelijk.¹¹

Onderzoeksopzet

In het fase 3 onderzoek van **Vondrackova et al.** is als *primair eindpunt* gekozen 'gemiddelde tijdsduur tot terugkeer van pijnperioden'. Hierbij is 'terugkeer van pijnperioden' gedefinieerd als onvoldoende pijncontrole gedurende twee opeenvolgende dagen.⁹ De pijnintensiteit kwam daarbij overeen met een score van ≥ 5 (Pain Intensity Scale¹²) al dan niet met benodigde medicatie tegen doorbraakpijn \geq tweemaal per dag.

De *inclusiecriteria* waren een leeftijd van ≥ 18 jaar, matige tot ernstige niet-maligne pijn in de onderrug die onder controle is met een dagelijkse toepassing van een opioïd met een dosering equivalent aan oxycodon 10-40 mg/dag. De pijn was bijvoorbeeld het gevolg van lokale osteoarthrose/osteoarthritis, lumbale spondylosis, hernia of spinale stenose. De belangrijkste *exclusiecriteria* waren afwijkende leverfunctiewaarden, misbruik van alcohol of drugs, aandoeningen waarbij de medicatie een negatieve invloed zou uitoefenen of die zouden interfereren met de onderzoeksresultaten. Het onderzoek bestond uit een prerandomisatiefase van een maand, een dubbelblinde fase van 12 weken en een open vervolgperiode van 12 maanden. Tijdens de prerandomisatiefase werd de behandeling met opioïden afgebouwd, waarna de patiënten stabiel werden ingesteld op oxycodon met gereguleerde afgifte (20 of 40 mg/dag). Tijdens de dubbelblinde fase werd de combinatie oxycodon/naloxon gegeven, oxycodon monotherapie of placebo. De onderzoeksarm met oxycodon monotherapie was alleen als controle meegenomen. De patiënten konden daarnaast zo nodig 4-6 maal per dag oxycodon monotherapie erbij nemen bij doorbraakpijn (een kwart van de dagdosis). De patiënten waren niet preventief vast ingesteld op een laxansregime. Aan het begin van de dubbelblinde fase, na de instelling van oxycodon, had 80% van de gerandomiseerde patiënten geen obstipatie of een milde vorm ervan ('Bowel Function Index', BFI-score < 50).

De *analyse* was op basis van 'intention to treat' ('full analysis population').

De resultaten staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Uitkomsten van het fase 3 onderzoek met oxycodon/naloxon t.a.v. de pijn

Studie, duur	Interventie	N	Primair eindpunt	p-waarde
Vondrackova ⁹ , 12 weken	oxycodon/naloxon 10/5 – 40/20 mg/d*	154	Gemiddelde tijdsduur tot terugkeer van pijnperiodes	<0,0001 < p < 0,0003 niet aangegeven
	oxycodon 10-40 mg/d*	151	12-15 dagen later dan bij placebo**	
	placebo	158	14-16 dagen later dan bij placebo**	

* Gemiddelde gebruikte doseringen oxycodon: 27 mg combinatie, 26 mg monotherapie, 27 mg placebo

** Er worden geen waarden van het primaire eindpunt aangegeven.
punten kan als klinisch relevant wordt beschouwd.

In het onderzoek van Vondrackova et al. was de gemiddelde tijdsduur tot de eerste pijnperiode gemiddeld 32 dagen bij gebruik van de combinatie oxycodon/naloxon, 34 dagen bij oxycodon monotherapie en 19 dagen bij placebo.⁹ Gaandeweg de onderzoeksduur werden in alle groepen de periodes tot een volgende pijnperiode steeds korter.

De gemiddelde frequentie van inname per dag van pijnmedicatie voor doorbraakpijn (secundair eindpunt) was over de gehele onderzoeksperiode statistisch significant groter bij gebruik van placebo dan bij gebruik van de actieve medicatie. Gedurende de derde maand was de gemiddelde frequentie 1,9/dag bij placebo, 1,0/dag bij oxycodon monotherapie ($p < 0,0001$) en 1,2/dag bij de combinatie ($p < 0,0004$).

Staken van de therapie door gebrek aan effectiviteit gebeurde bij 3% (oxycodon/naloxon en oxycodon) en 4% (placebo) van de patiënten.

Het effect van de combinatie op de obstipatie was een exploratieve eindparameter en is alleen bepaald bij een subgroep van patiënten (19% van de oorspronkelijke populatie).

De gegevens van het vervolgonderzoek zijn nog niet gepubliceerd.

Preventie opioïdgeïnduceerde obstipatie

Van belang is of de toevoeging van naloxon, een opioïdreceptorantagonist, opioïdgeïnduceerde obstipatie of complicaties daarvan voorkómt.

De EMEA heeft nog geen officiële richtlijn opgesteld van eindpunten voor klinisch onderzoek van geneesmiddelen ter voorkóming of behandeling van (chronische) obstipatie of obstipatie door gebruik van opioïden. De fabrikant heeft daarom zelf een eindpunt ontwikkeld en gevalideerd die door de EMEA is goedgekeurd.¹³ Dit eindpunt is de BFI-score ('Bowel Function Index', BFI) en is een gemiddelde score van drie verschillende aspecten van de darmfunctie: gemak van defecatie, gevoel van onvolledige lediging en de ervaren mate van obstipatie. Bij ieder aspect lopen de score mogelijkheden van 0 tot 100, waarbij hogere scores een minder goede darmfunctie aangeven. Een verschil van 12 punten of meer kan als klinisch relevant worden beschouwd.¹³

In het fase 3 onderzoek van **Simpson et al.** was het *primaire eindpunt* de BFI-score ('Bowel Function Index', BFI) om te onderzoeken of toepassing van de combinatie oxycodon/naloxon tot minder obstipatie leidt dan oxycodon monotherapie. De *inclusiecriteria* waren een leeftijd van ≥ 18 jaar, matige tot ernstige niet-maligne pijn die onder controle is met een dagelijkse toepassing van een opioïd met een dosering equivalent aan oxycodon 10-50 mg/dag (overeenkomend met stap 3 van het WHO pijnschema). Bij ruim 80% van de patiënten was de oorzaak van de pijn gelegen in het bewegingsapparaat waarvan ca. 70% osteoarthritis. Een ander inclusie criterium was obstipatie gedefinieerd als < 3 'Complete Spontaneous Bowel Movements-NonStraining' (CSBM-NS) per week. De belangrijkste *exclusiecriteria* waren reumatoïde artritis, nier- of leverfunctiestoornissen, en klinisch belangrijke afwijkingen of functiestoornissen van het maag-darmkanaal. Ook dit onderzoek bestond uit een prerandomisatiefase, een dubbelblinde fase en een vervolgperiode. Tijdens de prerandomisatiefase werden de patiënten overgezet en optimaal ingesteld op oxycodon met gereguleerde afgifte. Laxantia werden in principe alleen genomen als rescue medicatie, wanneer 72 uur waren verstreken sinds de laatste ontlasting (bisacodyl 10 mg).¹³ Indien de klachten van obstipatie tijdens de 72 uur te groot werden, kon ook tussendoor bisacodyl worden ingenomen, maar in totaal mocht niet vaker dan 5 maal per week bisacodyl 10 mg worden ingenomen. Tijdens de dubbelblinde fase werd gerandomiseerd naar de combinatietherapie

oxycodon/naloxon (ratio 2:1) en oxycodon monotherapie. Het vervolgonderzoek duurde 52 weken.

De *analyse* was op basis van ‘intention to treat’ (‘full analysis population’) met ‘last observation carried forward’.

De resultaten staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Uitkomsten van het fase 3 onderzoek met oxycodon/naloxon t.a.v. de obstipatie

Studie, duur	Interventie	N	Primair eindpunt	p-waarde
Simpson ¹⁰ , 12 weken	oxycodon/naloxon 20/10 – 50/25mg/d [‡]	162	Gemiddelde BFI-score na 4 weken behandeling 35 (baseline 62)	p < 0,0001*
	oxycodon 20-50 mg/d [‡]	160	52 (baseline 61)	

‡ Gemiddelde gebruikte doseringen oxycodon: 32 mg combinatie, 33 mg monotherapie

* Verschil over de 1^e 4 weken: [95% CI: -18,2 tot -12,2], p < 0,0001 t.o.v. monotherapie; een vermindering van ≥ 12

In het onderzoek van Simpson et al. was de gemiddelde BFI-score na 12 weken 31 voor de groep die oxycodon/naloxon gebruikte en 46 die alleen oxycodon innam. Dit verschil was statistisch significant: [95% CI: -20,7 tot -8,6], p < 0,0001. Het gemiddeld aantal ‘Complete Spontaneous Bowel Movements’ (CSBM’s) per week was na 4 weken gestegen van 1,1 naar 3,5 in de groep die combinatietherapie gebruikte en naar 2,4 in de groep die monotherapie toepasten. Het verschil was statistisch significant [95% CI: 1,3 tot 2,1], p < 0,0001. Van de patiënten die combinatietherapie gebruikten had 65% na 4 weken een normaal defecatiepatroon (≥ 3 CSBM’s per week) en van degene die monotherapie toepasten was dit 39%. Statistisch significant minder patiënten hadden gedurende de eerste 4 weken (rescue) laxantia moeten gebruiken bij inname van de combinatietherapie: 30% versus 54%, p < 0,0001.

Staken van de therapie door gebrek aan effectiviteit gebeurde bij 0,6% (oxycodon/naloxon) en 2% (oxycodon) van de patiënten. De gemiddelde pijnscores bleven gedurende de 12 weken in beide groepen constant (score ca. 3,5).

De gegevens van het vervolgonderzoek zijn nog niet gepubliceerd.

Discussie

Het onderzoek van Vondrackova et al. is opgezet om verschil aan te tonen tussen de combinatietherapie en placebo (superioriteitsonderzoek). Er kunnen dus geen harde conclusies worden getrokken over een eventueel verschil in effectiviteit ten aanzien van de pijn tussen de combinatie- en monotherapie. Gezien de onderzoeksresultaten kan echter worden gezegd dat het niet aannemelijk is dat het toegevoegde naloxon de effectiviteit van oxycodon ten aanzien van de pijnbestrijding klinisch belangrijk vermindert.

Een kanttekening bij beide onderzoeken is dat patiënten met matige tot ernstige pijn zijn geïncludeerd terwijl de officieel geregistreerde indicatie alleen ernstige pijn omschrijft. Aangezien in beide publicaties de baselinekarakteristieken summier worden vermeld, is onduidelijk hoe de verdeling van patiënten met verschillende pijnintensiteiten zijn geweest tussen en binnen de onderzoeksgroepen. Het is daarmee niet goed in te schatten hoe de onderzoeksresultaten zijn geweest bij alleen de patiënten met ernstige pijn.

Verder wordt bij het onderzoek van Vondrackova et al. niet vermeld hoeveel patiënten standaard oxycodon erbij moesten gebruiken en in welke hoeveelheid. Het is onduidelijk hoe effectief de hoeveelheid naloxon in de combinatietablet nog is, als in de praktijk op termijn hogere doses oxycodon erbij gegeven moeten worden. In het onderzoek van Simpson et al. moest circa een derde van de patiënten met matige tot ernstige pijn toch alsnog een laxans als rescue medicatie gebruiken.

Het gekozen primaire eindpunt ‘BFI’ geeft geen helder beeld omtrent het functioneren van de darmen. Er wordt gesteld dat een vermindering van 12 punten of meer klinisch relevant is. Wat deze vermindering concreet betekent is onduidelijk, ook omdat voor de bepaling van de BFI meerdere aspecten tegelijk zijn gemeten. In het onderzoek van Simpson et al. zijn echter het gemiddeld aantal ‘Complete Spontaneous Bowel Movements’ (CSBM’s) per week en het verkrijgen van een normaal defecatiepatroon (≥ 3 CSBM’s per week) statistisch significant beter bij de combinatietherapie ondanks het feit dat de patiënten minder rescue laxantia hadden gebruikt. Dit waren secundaire of exploratieve eindpunten.

Omdat bij het onderzoek van Simpson et al. geen standaard laxansregime werd gebruikt, is een vergelijking van de combinatie oxycodon/naloxon met de gebruikelijke behandeling, zoals genoemd onder paragraaf 3.b, in dit rapport niet mogelijk.

Conclusie:

Toevoeging van naloxon aan oxycodon vermindert klachten van obstipatie bij patiënten met matige tot ernstige pijn. Vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens is er echter geen uitspraak te doen over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van de oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime (de gebruikelijke behandeling) bij patiënten met ernstige pijn (de geregistreerde indicatie). Het is onduidelijk hoe effectief de hoeveelheid naloxon in de combinatietablet nog is, als in de praktijk op termijn hogere doses oxycodon erbij gegeven moeten worden.

Het is niet aannemelijk dat toevoeging van naloxon de effectiviteit van oxycodon ten aanzien van de pijnbestrijding klinisch belangrijk vermindert.

4.b. Bijwerkingen

Vergelijking van de *SPC-teksten* van de combinatie oxycodon/naloxon en oxycodon monotherapie (gereguleerde afgifte) levert geen grote verschillen op. Er zijn verschillen in frequenties van vóórkomen van de bijwerkingen, maar anders dan de combinatie kan oxycodon met gereguleerde afgifte volgens de *SPC-tekst* voor het merendeel van de patiënten worden gedoseerd tot 200 mg per dag.

Over de twee *fase 3 onderzoeken* is het volgende te melden. In het onderzoek van **Vondrackova et al.** viel vanwege bijwerkingen 4% van de patiënten uit die de combinatie gebruikten, 4% die oxycodon monotherapie gebruikten en 8% van de patiënten uit de placebogroep.⁹ De uitval was vanwege misselijkheid, braken, duizeligheid en/of hypertensie. De meest frequente bijwerkingen waren misselijkheid, braken, obstipatie, diarree en hoofdpijn. Obstipatie kwam vaker voor bij oxycodon monotherapie (12%) dan bij de combinatie (8%) en placebo (5%). In het onderzoek van **Simpson et al.** viel 5% van de patiënten uit die de combinatie gebruikten en 11% die oxycodon monotherapie gebruikten. Maag-darmstoornissen kwamen vaker voor bij gebruik van oxycodon monotherapie (30% vs 19%), vooral misselijkheid (11% vs 6%) en obstipatie (5% vs 1%). Het verschil in klachten van obstipatie was statistisch significant. Voor de interpretatie van het geconstateerde verschil wordt verwezen naar paragraaf 4.a.

Volgens de *SPC-teksten van de verschillende laxantia* zijn de volgende bijwerkingen mogelijk. Bij bisacodyl: vooral bij chronisch gebruik diarree met verlies elektrolyten, duizeligheid en syncope, beschadiging van niertubuli, hyperaldosteronisme, nierstenen en allergie; bij lactulose: buikpijn, diarree en bij hogere dosering verstoring van de elektrolytenbalans; en bij macrogol/elektrolyten: abdominale distentie, pijn, misselijkheid, braken, perianale irritatie en allergie.

Eerste gegevens van het vervolgonderzoek van Vondrackova et al. geven een indicatie dat de incidentie van bijwerkingen tussen de dubbelblinde fase en het vervolgonderzoek vergelijkbaar is. Ook bij hogere dosis tot 80/40 mg was er geen verandering van aard, frequentie of intensiteit van bijwerkingen. Staken door bijwerkingen gebeurde bij 6% en vooral vanwege misselijkheid.

Discussie:

Bij de preventie van obstipatie door opioïdgebruik worden, afhankelijk van de dosering van het opioïd, veelal hogere doses laxantia aanbevolen en/of in combinatie met elkaar. Uit de literatuur is niet goed te achterhalen wat in die klinische omstandigheden de bijwerkingen zijn van het toegepaste laxans-regime.

Volgens de *SPC-tekst* van de combinatie oxycodon/naloxon de maximale dosis oxycodon 40 mg per dag. Dit is een relatief lage dosering, die mogelijk geen zwaar preventief laxans-regime vereist. Dit wordt waarschijnlijk anders wanneer in de praktijk hogere doseringen oxycodon met gereguleerde afgifte erbij gegeven worden.

Conclusie:

Volgens de *SPC-teksten* komen de bijwerkingen van de combinatie oxycodon/naloxon in grote lijnen overeen met die van oxycodon monotherapie (met gereguleerde afgifte). De combinatie geeft minder aanleiding tot obstipatie dan oxycodon monotherapie (zie paragraaf 4.a.). Er zijn geen gegevens beschikbaar om een verschil in bijwerkingen aan te tonen tussen oxycodon/naloxon en oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime (gebruikelijke therapie).

4.c. Ervaring

Oxycodon als werkzame stof is internationaal sinds 1917 in de handel; er is dus inmiddels ruime ervaring mee opgedaan. *Oxycodon* in een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte (*Oxycontin*®) is sinds 2000 op de markt; hiermee is voldoende ervaring opgedaan.

Er zijn wereldwijd geen *naloxon* tabletten of capsules op de markt. Hiermee is dus niet eerder ervaring opgedaan.

De combinatie *oxycontin/naloxon* (Targinact®) is op basis van een 'conditional approval' in Duitsland op de markt sinds oktober 2006. Volgens de fabrikant is de ervaring tot september 2008 66.167 patiëntjaren. Gezien de indicatie is *oxycontin/naloxon* bedoeld voor chronisch gebruik. Tot nu toe hebben in de klinische onderzoeken ruim 500 patiënten de combinatie gedurende 1 jaar gebruikt. Met de combinatie is voldoende ervaring opgedaan.

Conclusie:

Met de combinatie is voldoende ervaring opgedaan.

4.d. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid zijn in dit geval met name de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik bij ouderen.

Contra-indicaties

In grote lijnen komen de SPC-teksten van *oxycodon/naloxon* en *oxycodon* (met gereguleerde afgifte) overeen wat betreft de (absolute/relatieve) contra-indicaties.

De meest gangbare *laxantia* bij opioïd-geïnduceerde obstipatie (zie onder paragraaf 5.a.) voegen geen extra contra-indicaties toe.

Interactieprofiel

In grote lijnen komen de SPC-teksten van *oxycodon/naloxon* en *oxycodon* (met gereguleerde afgifte) overeen wat betreft de beschrijving van mogelijke interactierisico's.

Met name chronisch gebruik van *bisacodyl* kan zorgen voor extra interactierisico's zoals met H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers, geneesmiddelen die kaliumverlies induceren en met digoxine (via kaliumverlies).

Gebruik bij ouderen

In het algemeen is grote voorzichtigheid geboden bij gebruik van opioïden bij ouderen in verband met het effect van *oxycodon* op het ademhalingsstelsel en op het centrale zenuwstelsel. In de twee fase 3 onderzoeken waren de patiënten gemiddeld 55-60 jaar.

De *laxantia* kunnen bij ouderen worden toegepast.

Conclusie:

Toevoeging van *naloxon* aan *oxycodon* (met gereguleerde afgifte) verandert niet de mate van toepasbaarheid. Gebruik van *laxantia* kan soms zorgen voor extra interactierisico's (met name *bisacodyl*). In het algemeen kan echter worden gesteld dat de toepasbaarheid van de combinatie *oxycodon/naloxon* vergelijkbaar is met die van *oxycodon* (met gereguleerde afgifte) al dan niet in combinatie met de meest gangbare *laxantia*.

4.e. Gebruiksgemak

De combinatie *oxycodon/naloxon* wordt tweemaal per dag oraal ingenomen.

Oxycodon met gereguleerde afgifte (*Oxycontin*®) wordt eveneens tweemaal per dag oraal ingenomen. Bij gebruik van *oxycodon* dienen standaard preventief *laxantia* te worden bijgegeven. Afhankelijk van de hoogte van de dosering van het opioïd wordt gestart met één of twee *laxantia*. De *laxantia* dienen één- of tweemaal per dag oraal te worden ingenomen.

Conclusie:

Indien bij gebruik van *oxycodon/naloxon* geen additief *laxantia* nodig zijn, is het gebruiksgemak hiervan iets groter dan bij *oxycodon* in combinatie met *laxantia*.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Er is voor oxycodon/naloxon geen DDD voorgesteld of vastgesteld.

De gebruikte gemiddelde doseringen oxycodon in de twee fase 3 onderzoeken waren 27 en 32 mg oxycodon bij de combinatie oxycodon/naloxon en 26 mg en 33 mg voor oxycodon met gereguleerde afgifte.^{9,10} In onderstaande tabel is daarom gekozen voor een dosering van 30 mg oxycodon per dag in plaats van de officiële DDD van oxycodon monotherapie (75 mg/oraal). De doseringen laxantia vallen bij opioïdgeïnduceerde obstipatie in het algemeen hoger uit.¹⁴ Dit zal leiden tot hogere kosten. Gezien de kosten van de laxantia blijven de kosten echter dan in dezelfde orde van grootte. Gebruik van macrogol/elektrolyten is duurder dan de andere genoemde laxantia.

Voor de kosten is de z-index van februari 2009 aangehouden.

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
oxycodon/naloxon	30 mg/15mg#	€ 99,90
oxycodon	30 mg#	€ 52,07
laxantia		
- bisacodyl*	- 10 mg	€ 1,20
- lactulose**	- 6,7 g (10 ml)	€ 1,72
- macrogol/electrolyten**	- 2 sachets	€ 12,40

zie tekst boven deze tabel

* contactlaxans

** laxans dat de feces zachter maakt

Conclusie:

De combinatie oxycodon/naloxon is duurder dan de combinatie oxycodon + laxantia.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van oxycodon naloxon

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant geeft aan dat de combinatie oxycodon/naloxon farmacotherapeutisch een meerwaarde heeft boven oxycodon monotherapie vanwege het optreden van minder klachten van obstipatie.

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

Het is niet aangetoond dat de combinatie oxycodon/naloxon bij patiënten met ernstige pijn (geregistreerde indicatie) een gelijke of een meerwaarde heeft boven monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime (de gebruikelijke therapie). Het is aannemelijk dat bij patiënten met ernstige pijn een hogere dosering oxycodon er bij gegeven zal moeten worden. Het is niet bekend of de vaste hoeveelheid naloxon uit de combinatie-tablet dan nog voldoende effectief is voor de preventie van obstipatie. In het onderzoek van Simpson et al. moest circa een derde van de patiënten met matige tot ernstige pijn alsnog een laxans als rescue medicatie gebruiken.

7. CFH-advies

Bij de preventie van obstipatie door opioïdgebruik is een optimaal laxansregime van groot belang. Het is niet aangetoond dat de vaste combinatie oxycodon/naloxon farmacotherapeutisch even goed of beter is dan oxycodon in combinatie met een dergelijk regime bij patiënten met ernstige pijn. Ook is het onduidelijk of de hoeveelheid naloxon obstipatie voorkomt indien bij ernstige pijn een hogere dosering oxycodon er bij moet worden gegeven. De combinatie oxycodon/naloxon is duurder dan oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime.

8. Literatuur

- ¹Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2009: p. 986-89 en 1017-21
- ²Integrale kankercentra. Palliatieve zorg: Landelijke richtlijn Pijn (herziene versie, oktober 2008). Geraadpleegd in februari 2009 via www.ikcnet.nl en www.pallialine.nl
- ³NHG. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding (herziene versie, oktober 2007). Geraadpleegd in februari 2009 via <http://nhg.artsennet.nl>
- ⁴Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction. *Drugs* 2003; 63: 649-71
- ⁵Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-54
- ⁶College voor zorgverzekeringen (CVZ). CFH-rapport methylnaltrexon (Relistor®), nummer 08/23. Diemen, oktober 2008. Te raadplegen op www.cvz.nl.
- ⁷Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 48-53
- ⁸Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009; 13: 56-64
- ⁹Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144-54
- ¹⁰Simpson K, Leyendecker P, Hopp M et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-12
- ¹¹CPMP. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. EMEA, Londen, 21 november 2002. CPMP/EWP/612/00
- ¹²Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med* 1994; 23: 129-38
- ¹³BfArM. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Clinical Assessment report Mutual recognition Procedure. Oxynal prolonged release tablets. DE/H/1545/01-02/MR. Juni 2008. Tijdens de vervaardiging van dit rapport was het Clinical Assessment Report nog niet openbaar.
- ¹⁴National Institute of Clinical Excellence (NICE). Richtlijn Palliative cancer care. 2008. Geraadpleegd februari 2009 via www.nelm.nhs.uk

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 april 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 15 van het Farmacotherapeutisch Kompas.