

Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
10 februari 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-29011964

Datum
30 juni 2009

Ons kenmerk
PAK/29070289

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/18: buprenorfine (BuTrans®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 februari jl. heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot buprenorfine pleisters voor transdermaal gebruik (BuTrans®).

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/18 dat als bijlage is toegevoegd.

Zevendaagse buprenorfine (BuTrans®) pleisters (met afgiftesnelheden van 5, 10 en 20 microgram per uur) zijn bestemd voor behandeling van niet-maligne, matige pijn waarvoor een opioïd is vereist om adequate pijnstilling te bereiken. De pleister is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

Bij de behandeling van chronische niet-maligne matige pijn heeft de 7-daagse buprenorfinepleister een gelijke waarde als oromucosale toediening van buprenorfine. Bij de behandeling van chronische niet-maligne matige pijn heeft de 7-daagse buprenorfinepleister een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met tramadol vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens.

Omdat de 7-daagse buprenorfinepleister als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de oromucosale toediening van buprenorfine kan deze worden opgenomen in het cluster ON02AEADP V.

Concluderend adviseren wij u om BuTrans® op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/18

buprenorfine pleister (BuTrans®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van
22-06-2009**

Uitgave

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

Volgnummer

29033109

Afdeling

Pakket

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a. buprenorfine pleister (BuTrans®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7. Literatuur

Bijlage(n)

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

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 BuTrans®.

2. Nieuwe toedieningsvorm

2.a. buprenorfine pleister (BuTrans®)

Samenstelling

Pleister met gereguleerde afgifte 5 microg/uur; 6,25 cm².
Pleister met gereguleerde afgifte 10 microg/uur; 12,5 cm². Pleister met gereguleerde afgifte 20 microg/uur; 25 cm².

Geregistreerde indicatie

Behandeling van niet-maligne matige pijn waarvoor een opioïd is vereist om adequate pijnstilling te bereiken. De pleister is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor de pleister op te nemen in het cluster ON02AEADP V met oromucosaal buprenorfine.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking komen oraal tramadol en buprenorfine oromucosaal in aanmerking. Tramadol (Tradonal®, Tramal®, Tramagetic®) is opgenomen in het cluster ON02AXAO V met als indicatie acute en chronische matige tot ernstige pijn. Oromucosaal buprenorfine is opgenomen in het cluster ON02AEADP V met tevens de hoger gedoseerde (35, 52,5 en 70 microg/uur) buprenorfinepleister opgenomen die eenmaal per 4 dagen wordt toegediend (verder te noemen '4 daagse buprenorfinepleister').

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Oraal tramadol is geregistreerd voor de behandeling van acute en chronische pijn. De hoger gedoseerde 4 daagse buprenorfinepleister is geregistreerd voor ernstige chronische pijn die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica. Over oromucosaal buprenorfine is bij een eerdere beoordeling geconcludeerd: 'oromucosaal buprenorfine is geregistreerd voor postoperatieve pijn, maar is bij die indicatie geen eerste keus middel. Het wordt off label toegepast bij chronische hevige pijn. In de SPC-tekst van de 4-daagse buprenorfine pleister wordt oromucosaal buprenorfine

aanbevolen als aanvullende pijnstilling naast de pleister nodig is; daardoor is het indirect geregistreerd bij chronische hevige pijn.¹ De lager gedoseerde 7-daagse pleister is geregistreerd voor niet-maligne matige pijn waarvoor een opioïd is vereist om adequate pijnstilling te bereiken. In klinische studies is echter de 7-daagse pleister zowel bij ernstige als bij matige tot ernstige pijn onderzocht. Ook wordt in praktijk de 4-daagse buprenorfinepleister van 35 microg/uur ook wel doormidden geknipt om tot een lagere dosering te komen bij matige pijnklachten. Bovendien is in andere westerse landen de 7-daagse pleister ofwel geregistreerd voor niet-maligne ernstige pijn of niet-maligne matige tot ernstige pijn. Hierdoor kan worden gesteld dat het indicatiegebied van de buprenorfinepleister als overlappend kan worden beschouwd. De beperking tot matige pijn lijkt voornamelijk een doseringskwestie te zijn.

Conclusie: het indicatiegebied van de 7 daagse buprenorfinepleister is gelijksoortig aan dat van de 4 daagse buprenorfinepleister, buprenorfine oromucosaal en oraal tramadol.

Gelijke toedieningsweg

Voor de indeling in het GVS wordt voor een middel waarmee een systemisch effect wordt beoogd, alleen onderscheid gemaakt tussen toediening door middel van injectie en toediening niet door middel van injectie.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg ten opzichte van buprenorfine oromucosaal en oraal tramadol.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De 7-daagse buprenorfinepleister is evenals de 4-daagse pleister en oromucosaal buprenorfine alleen bij volwassenen toepasbaar. Oraal tramadol is bij volwassenen en kinderen te gebruiken. Omdat het hier overlappende leeftijdscategorieën betreft staat dit clustering met een cluster voor volwassenen niet in de weg.

Conclusie: De 7-daagse pleister is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de 4-daagse pleister en er is grote overlap voor tramadol.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op de overwegingen die zijn gebruikt bij de indeling van de opioïden in vorige beoordelingen en op het farmacotherapeutisch rapport van buprenorfine transdermaal (BuTrans®), dat als bijlage is toegevoegd. Omdat er onvoldoende gegevens zijn om de werkzaamheid van de 7-daagse buprenorfinepleister ten opzichte van de standaardbehandeling met tramadol bij chronische matige niet-maligne pijn te kunnen beoordelen is er sprake van een therapeutische minderwaarde en daardoor van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. De werkzaamheid van de buprenorfinepleister kan ten opzichte van buprenorfine oromucosaal als gelijkwaardig kan worden beschouwd. Ook zijn er geen grote verschillen in bijwerkingen en toepasbaarheid.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen

aangetoond met de oromucosale toediening van buprenorfine. Ten opzichte van met oraal tramadol is er een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

De 7-daagse buprenorfinepleister kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de oromucosale toediening van buprenorfine.

2.a.5. Standaarddosering

Oromucosaal buprenorfine en de transdermale buprenorfine pleisters hebben alle de ATC-code N02AE01. De door de WHO vastgestelde DDD is 1,2 mg (zowel voor transdermale als oromucosale toediening). Door de fabrikant wordt gesteld dat de DDD buiten de doseringsrange valt en wordt een standaarddosering van 0,23 mg voorgesteld, gebaseerd op de voorgeschreven dagelijkse dosering in Europa 2007. In de SPC tekst wordt afgeraden om meer dan 2 pleisters tegelijk te gebruiken ongeacht de sterkte van de pleister. Dit zou dan uitkomen op een maximale dosering van $2 \times 20 \text{ microg/uur} = 2 \times 0,48 \text{ mg/dag} = 0,96 \text{ mg/dag}$. Hierdoor wordt met de 7-daagse buprenorfinepleister uitgekomen op een lagere maximale dosering dan de DDD. Door de CFH zal daarom voor deze toedieningsvorm een standaarddosering moeten worden vastgesteld. In principe gaat de CFH daarbij uit van de gebruikelijke onderhoudsdosering zoals die staat in de SPC tekst; omdat deze bij de 7-daagse buprenorfinepleister ontbreekt zal de standaarddosering op andere gronden moeten worden vastgesteld. Uitgaande van de door de fabrikant voorgestelde PDD kan de standaarddosering worden vastgesteld op 0,23 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Omdat de 7-daagse buprenorfinepleister als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de oromucosale toediening van buprenorfine kan deze worden opgenomen in het cluster ON02AEADP V.

2.a.7. Literatuur

farmacotherapeutisch rapport Butrans®

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 buprenorfine (BuTrans[®]) bij de indicatie niet-maligne matige pijn

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor de 7-daagse buprenorfinepleister (BuTrans[®]). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met tramadol en buprenorfine oromucosaal. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Van de 7-daagse buprenorfine pleister zijn beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar. Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid van deze buprenorfinepleister ten opzichte van de standaardbehandeling met tramadol bij chronische matige niet-maligne pijn te kunnen beoordelen. Ten opzichte van buprenorfine oromucosaal kan de werkzaamheid als gelijkwaardig worden beschouwd.

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat er grote verschillen in bijwerkingen zijn ten opzichte van de andere opioïden. Vanwege de transdermale toediening treden jeuk en erytheem op bij de toedieningsplaats. Tramadol heeft een bredere toepasbaarheid en kan ook bij kinderen <12 jaar worden ingezet. De buprenorfinepleister is niet geschikt voor acute pijnbestrijding, bij postoperatieve pijn of snelle aanpassing van de dosering. Eventueel overschakelen op ander opioïd bij ernstiger pijn kan lastig zijn. De buprenorfinepleisters kunnen zonder dosisaanpassing worden toegepast bij een gestoorde nierfunctie. Ten opzichte van oromucosaal buprenorfine is er geen groot verschil in toepasbaarheid. De buprenorfinepleister hoeft minder vaak te worden gedoseerd: slechts eenmaal per 7 dagen, terwijl tramadol en de oromucosale tablet 3-4 maal per dag moeten worden ingenomen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van chronische niet-maligne matige pijn heeft de 7-daagse buprenorfinepleister een gelijke waarde als oromucosale toediening van buprenorfine.

Bij de behandeling van chronische niet-maligne matige pijn heeft de 7-daagse buprenorfinepleister een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met tramadol vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Buprenorfine
<i>Samenstelling</i>	Pleister 5 microg/uur, 10 microg/uur, 20 microg/uur.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Behandeling van niet-maligne, matige pijn waarvoor een opioïd is vereist om adequate pijnstilling te bereiken. De pleister is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.
<i>Dosering</i>	Starten met pleister 5 microg/uur; de eerste 3 dagen de dosering niet verhogen. Daarna titreren op basis van analgetische respons en behoefte aan aanvullende pijnmedicatie. De dosis kan worden verhoogd door de pleister te vervangen door een grotere pleister of een combinatie van pleisters. Tijdens start en titratie zo nodig aanvullende pijnmedicatie gebruiken totdat het analgetisch effect van de pleister is bereikt. De pleister om de 7 dagen vervangen
<i>Werkingsmechanisme</i>	Partiële opiaatagonist op de μ -receptor met tevens antagonistische werking op de kappa-receptor. Buprenorfine is een sterk (analgetisch) werkend opioïd.
<i>Bijzonderheden</i>	Er is ook een buprenorfine pleister beschikbaar met hogere doseringen (35-70 microg/uur) die geregistreerd is voor <u>ernstige</u> chronische pijn die niet reageert op een behandeling van

	niet-opioïde analgetica.
--	--------------------------

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De International Association for the study of Pain IASP definieert chronische pijn als 'pijn zonder duidelijk biologische waarde die langer aanhoudt dan de gebruikelijke helingstijd van weefsel (normaal gesproken 3 maanden). Ook bij de behandeling van chronische pijn wordt uitgegaan van de WHO pijnladder.

In Nederland heeft 19% van de bevolking matig tot ernstige chronische pijnklachten; de meest frequente oorzaken van chronische niet-maligne pijn zijn artrose (19%), chronische rugpijn (13%), reumatoïde artritis (12%) en neuropathische pijn (5%).

Hieronder zal worden ingegaan op de 2 belangrijkste indicatiegebieden.

Artrose wordt gekenmerkt door aantasting van gewrichtskraakbeen, uiteindelijk leidend tot verlies van kraakbeen. De prevalentie neemt toe met de leeftijd; boven 75 jaar heeft vrijwel iedereen afwijkingen, maar slechts een deel heeft klachten. De aandoening verloopt langzaam progressief met exacerbaties en remissies; er is een matige correlatie tussen röntgenbeeld en klinische afwijkingen. De belangrijkste behandelingsmogelijkheden zijn naast pijnbestrijding, het instellen van leefregels, oefentherapie (sterk houden van spieren) en eventueel chirurgisch ingrijpen.

Gestreefd wordt naar een zo goed mogelijk behoud van functie. In de **CBO richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose** wordt in eerste instantie paracetamol aanbevolen omdat dit een redelijk tot matige pijnstillert is bij artrose met een gunstig bijwerkingenprofiel.¹ Bij onvoldoende effect kan een NSAID worden voorgeschreven, bij voorkeur als 'on-demand' behandeling. Indien NSAID's onvoldoende pijnstilling en/of functieverbetering geven of indien NSAID's gecontra-indiceerd zijn kan worden overwogen om tramadol voor te schrijven.

In de **NICE guideline Osteoarthritis** wordt geconcludeerd dat het bewijs dat gebruik van opioïden bij artrose ondersteunt mager is en dat er eigenlijk geen goede studies zijn bij deze patiënten. Er is beperkt bewijs dat dosisescalatie effectief is. Volgens de internationale evidence-based **OARSI aanbevelingen** voor de behandeling van artrose van knie en heup kan toepassing van opioïden worden overwogen indien andere geneesmiddelen onvoldoende effectief of gecontra-indiceerd zijn.² Sterk werkende opioïden dienen alleen te worden toegepast bij ernstige pijn in uitzonderingsgevallen.

Bij **rugpijn** gaat het in 5-10% van de gevallen om een specifieke oorzaak (m.n. lumbosacraal radiculair syndroom); in de rest van de gevallen is er sprake van aspecifieke rugpijn waarvoor geen specifieke lichamelijke oorzaak aanwijsbaar. Bepaalde vormen van lichamelijke belasting lijken risicofactoren te zijn voor het ontstaan van aspecifieke lage rugpijn; volgens de **NHG richtlijn aspecifieke lagerugpijn** is een eerdere episode de krachtigste voorspeller van lage rugpijn. De prevalentie neemt toe met de leeftijd met een top in de leeftijdscategorie 45-64 jaar. Het beleid is erop gericht om terugkeer naar normaal functioneren na te streven. Door de NHG wordt aangegeven dat speciaal bij chronische pijn een risico op chronisch gebruik van pijnstillers bestaat. Gedurende een specifieke tijd kan het gebruik nuttig zijn om het stapsgewijs uitbreiden van activiteiten te vergemakkelijken. Volgens de **CBO-richtlijn aspecifieke rugklachten 2003** kunnen bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugklachten – voor een korte periode – pijnstillers worden voorgeschreven, rekening houdend met mogelijke (ernstige) bijwerkingen, inclusief afhankelijkheid.³ Ook in de multidisciplinaire benadering is plaats voor kortdurend gebruik van pijnstillers. Het voorschrijven van pijnstillers voor langdurig gebruik (langer dan vier weken) is niet geïndiceerd. Middel van eerste keus is paracetamol. Bij onvoldoende effect kan worden overgegaan op tramadol of NSAID's en in laatste instantie op sterk werkende opioïden.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is geen duidelijke standaardbehandeling voor matige chronische niet-maligne pijn waarvoor toepassing van een opioïd nodig is. Opioïden worden wel in toenemende mate toegepast bij

chronische niet-maligne pijn. Het bewijs voor dit gebruik is over het algemeen zwak; ook zijn er geen langer durende studies met opioïden voor deze indicatie voorhanden. Ook zijn er geen RCT's van hoge kwaliteit beschikbaar waarin de verschillende opioïden bij niet-kanker pijn met elkaar zijn vergeleken.

Voor de behandeling van matige chronische pijn komen opioïden uit fase 2 van de WHO pijnladder in aanmerking; dit zijn tramadol en codeïne. Codeïne heeft als nadeel dat 10% van bevolking dit niet kan omzetten tot morfine; hierdoor en vanwege de frequent optredende obstipatie wordt het gebruik van codeïne steeds meer verlaten. Het BNF (British National Formulary) beschouwt buprenorfine in lage doses als een zwak werkend opioïd en als een sterk werkend opioïd in hogere doseringen.

Buprenorfine is ook beschikbaar als oromucosale toedieningsvorm; deze is geregistreerd voor de behandeling van postoperatieve pijn. Voor de geregistreerde indicatie, nl bij postoperatieve pijn is oromucosaal buprenorfine geen eerstekeusmiddel.⁴ Daarnaast wordt het off label toegepast bij matige tot ernstige chronische pijn.⁵ In geen van de richtlijnen voor behandeling van chronische niet-maligne pijn wordt oromucosaal buprenorfine als voorkeur genoemd.

Op grond van de plaats in de richtlijnen wordt tramadol als vergelijkende behandeling gekozen. Daarnaast is de buprenorfinepleister vergeleken met de oromucosale toediening.

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 PAR was op het moment van beoordelen nog niet beschikbaar. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 30-03-2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: (buprenorphine AND transdermal) AND (tramadol) AND ((Humans[Mesh])). Dit leverde geen aanvullingen voor het dossier op.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

Criteria

De meest geaccepteerde en gevalideerde schalen voor de beoordeling van de werkzaamheid bij 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) ook wel BS-11 genoemd.

In de studies met de 7-daagse buprenorfine pleister is een heel scala aan verschillende parameters gebruikt, naast de BS-11 schaal o.a. pijnintensiteit, gemiddelde pijn score, huidige pijn score, aantal patiënten succesvol behandeld voor pijn (combinatie van tevredenheid en aantal staken vanwege gebrek aan effect), aantal patiënten met ineffectieve behandeling, tijd tot ineffectieve behandeling.

Klinische studies

Er zijn geen vergelijkende gepubliceerde dubbelblinde gerandomiseerde studies voorhanden. In het enige beschikbare gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek (Landau et al) is de 7-daagse buprenorfinepleister vergeleken met placebo. Het observationele onderzoek van Schutter et al is buiten de beoordeling gelaten omdat hierin geen comparator is meegenomen waardoor het niet geschikt voor het vaststellen van de werkzaamheid van buprenorfinepleister ten opzichte van de standaardbehandeling. Ook niet meegenomen zijn open studies (waaronder het gepubliceerde open gerandomiseerde studie van Karlsson et al waarin buprenorfine transdermaal is vergeleken met oraal tramadol) en/of de studies waarvan onvoldoende gegevens in het dossier beschikbaar waren ofwel studies met een niet geschikte comparator (bv met de niet in Nederland op de markt zijnde combinatie oxycodon/paracetamol).

Tabel 1. Klinische studies met 7 daagse pleister meegenomen bij beoordeling

Studie,	onderzoekopzet (level of evidence)	patiënt kenmerken	N	geneesmiddelen	belangrijkste uitkomstmaten
BUPN.CLN0001 niet gepubliceerd ⁶	gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, met titratiefase (max. 3 weken en assesmentfase (4 weken)#	matige tot ernstige pijn door artrose van knie of heup (BS-11 \geq 4)	238	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg buprenorfine oro-mucosaal 200 en 400 mg elke 6-8 uur	primair: pijnintensiteit (BS-11 pijn score) 3x/dag vóór gebruik medicatie tijdens assesmentfase verder: gebruik rescuemedicatie (paracetamol*), ernst doorbraakpijn, slaapkwiteit en/of nachtelijke pijn,
BP99-0203 niet gepubliceerd	dubbelblind, placebogecontroleerd titratie tot effect	ernstige artrose	315	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg placebo	primair: aantal patiënten succesvol behandeld voor pijn (combinatie van tevredenheid en aantal staken vanwege gebrek aan effect) secundair: o.a. pijnintensiteit, tijd tot staken vanwege onvoldoende effectiviteit, dosering einde titratie
BUP3012 niet gepubliceerd	titratiefase (open) van 3 weken gevolgd door gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase	matige tot ernstige artrose van knie of heup	326	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg placebo	primair: tijd tot ineffectieve behandeling secundair: pijn op dit moment, gemiddelde pijn laatste 24 uur, slaapkwiteit, WOMAC parameters
BUP3201 Landau et al fase III ⁷	titratiefase (open) van 3 weken gevolgd door gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase	chronische niet-maligne pijn \geq 2 mnd gecontroleerd door orale opioïdmedicatie	267	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg placebo	aantal patiënten met ineffectieve behandeling

In titratiefase dosistitratie tot optimale pijncontrole, in assesmentfase was na 2 weken dosisaanpassing mogelijk

* paracetamol 500 mg elke 4-6 uur, max. 2 g/24 uur

Tabel 2. Klinische studies met 7 daagse pleister niet meegenomen bij beoordeling

Studie,	onderzoekopzet	patiënt kenmerken	N	geneesmiddelen	belangrijkste uitkomstmaten	reden niet beoordeeld
bij artrose						
BP99-0203 niet gepubliceerd	dubbelblind, placebogecontroleerd titratie tot effect	ernstige artrose	315	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg placebo	primair: aantal patiënten succesvol behandeld voor pijn (combinatie van tevredenheid en aantal staken vanwege gebrek aan effect) secundair: o.a. pijnintensiteit, tijd tot staken vanwege onvoldoende effectiviteit, dosering einde titratie	onvoldoende gegevens
BUP4004 niet gepubliceerd	non-inferiority open, gerandomiseerd titratiefase van 1-10 weken gevolgd door 12 weken assesment fase	ouderen (>65 j.) met ernstige artrose van knie of heup (BS-11 \geq 5) op max doseringen paracetamol	220	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg codeïne 16-60 mg/paracetamol 1000 mg	BS-11 gebruik rescuemedicatie, slaapkwiteit, tijd tot optimale pijncontrole	open studie
BUP4009 Karlsson et al	non-inferiority open gerandomiseerd 12 weken	matige tot ernstige pijn bij artrose (BS-11 \geq 4) ⁸	134	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg tramadol met gereguleerde afgifte 150, 200, 300 of 400 mg per dag	primair: BS-11 secundair: gebruik rescuemedicatie (paracetamol), slaapkwiteit, beoordeling pijnverlichting door patiënt en onderzoeker	open studie

Studie,	onderzoeksoepzet	patiënt kenmerken	N	geneesmiddelen	belangrijkste uitkomstmaten	reden niet beoordeeld
BP96-0604 niet gepubliceerd 84 dagen	gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, titratie tot effect	matige tot ernstige rugpijn opioidnaïef 80%	134	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg oxycodon 5 mg /paracetamol 325 mg placebo	gemiddelde pijn score (0-10) (basiswaarde 7.1-7.2) huidige pijn score (0-10) (basiswaarde 6.4-6.9)	onvoldoende gegevens
BP96-0103 niet gepubliceerd	open	niet maligne pijn	384	buprenorfine pleister 5, 10 en 20 mg	BPI items 1-15 SF-36 items 1-11 dagelijkse dosis staken vanwege ineffectiviteit en tijd tot staken vanwege ineffectiviteit	open studie
Schutter 2008	PMS observatoneel klinische praktijk		4263		BS-11	open studie

Tabel 3. Klinische uitkomsten

	BUPN.CLN0001*		studie BUP3201 Landau et al		studie BUP3012		studie BP99-0203*	
	buprenorfine pleister	buprenorfine oromucosaal	buprenorfine pleister	placebo	buprenorfine pleister	placebo	buprenorfine pleister	placebo
	N=68	N=68	N=129	N=137	N=164	N=162	N=149	N=162
BS-11 baseline score (schaal 0-10)								
ochtend	6.2 (2.3)	5.6 (2.2)						
middag	6.2 (1.7)	6.0 (1.6)						
avond	6.5 (1.8)	6.3 (1.9)						
Pijnintensiteit dag 3								
BS-11 score								
ochtend	3.3 (2.0)	3.1 (2.0)						
middag	3.5 (1.9)	3.3 (1.9)						
avond	3.5 (2.1)	3.3 (2.1)						
Pijnintensiteit dag 7								
BS-11 score								
ochtend	3.2 (2.0)	3.2 (2.1)						
middag	3.5 (2.0)	3.2 (2.0)						
avond	3.5 (2.0)	3.4 (2.0)						
BS-11 na 12 weken								
% patiënten met ineffectieve behandeling			51,2% p=0.022, oddsratio 1.79 (1.09-2.95)	65%				
vanwege paracetamol>1g verandering dosis buprenorfinepleister			45.7% 19.4%	59.7% 24.8%				
mediane tijd tot onvoldoende pijnstilling (dagen)					21 p=0.0026	7		
% patiënten met succesvolle behandeling							44% p=0.036, oddsratio 1.66 [1.04-2.69]	32%

* ITT populatie

Discussie:

Bij de beoordeling van de werkzaamheid van de 7-daagse buprenorfine pleister zijn er een aantal problemen. Ten eerste zijn er slechts 2 gepubliceerde studies; de dubbelblinde studie van Landau en de open studie van Karlsson. De studie van Landau et al heeft als nadeel dat er geen gebruik is gemaakt van pijnscores zoals VAS, NPS etc. Van de ongepubliceerde studies zijn de onderzoeken meegenomen waarvan voldoende informatie beschikbaar was. De andere onderzoeken zijn (vanwege gebrek aan gegevens) niet meegenomen bij de beoordeling. Het is niet duidelijk is of publicatie van het ongepubliceerde materiaal nog gaat volgen; er zijn geen manuscripten beschikbaar.

De 7-daagse buprenorfinepleister is alleen in een open studie vergeleken met tramadol (standaardbehandeling fase 2) met als primaire eindparameter de afname in pijnintensiteit BS-11 na 12 weken. Vanwege het open design van de studie is deze niet meegenomen bij de beoordeling. Indirecte vergelijking met tramadol bleek niet goed mogelijk vanwege te grote verschillen in studie-opzet en uitkomstparameters om een adequate vergelijking mogelijk te maken. Daarnaast wordt de beoordeling van de 7-daagse buprenorfinepleister bemoeilijkt door het feit dat in alle studies verschillende effectparameters gebruikt zijn. Een andere beperking is dat het kortdurende studies waren. Opmerkelijk bij de studie van Landau is het hoge percentage patiënten dat ondanks gebruik van de buprenorfinepleister de behandeling staakt vanwege ineffectiviteit. Opvallend was in de studie BP99-0203 dat er geen statistisch significante verschillen t.o.v. placebo waren in pijnintensiteit, gemiddelde dagelijkse pijn, tevredenheid patiënt en aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege gebrek aan effect. Dit in tegenstelling tot de resultaten in de (registratie)studie BUP.CLN0001; wel was er sprake van een verschil in ernst van de ziekte (ernstige artrose tegen matig tot ernstige artrose). Een ander belangrijk punt is dat niet duidelijk is welke doseringen buprenorfine en tramadol zijn gebruikt in de klinische studies (er is getitreerd tot optimale pijncontrole). Ook werden door de run-in fase alleen de buprenorfine responders meegenomen in de klinische studies.

Conclusie:

Van de 7-daagse buprenorfine pleister zijn beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar. Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid van deze buprenorfinepleister ten opzichte van de standaardbehandeling met tramadol bij chronische matige niet-maligne pijn te kunnen beoordelen. Ten opzichte van buprenorfine oromucosaal kan de werkzaamheid als gelijkwaardig worden beschouwd.

4.b. Bijwerkingen

In studie BUP.CLN0001 werd de behandeling vanwege bijwerkingen gestaakt met de pleister door 53 patiënten (44%), 43 tijdens de titratiefase en 10 tijdens de assessmentfase; oromucosaal door 43 patiënten (36%) 34 tijdens de titratiefase en 9 tijdens de assessmentfase.

De bijwerkingen van de transdermale toediening komen overeen met die van de oromucosale toediening van buprenorfine, met uitzondering van jeuk en andere reacties op de toedieningsplaats. Vanwege deze reacties wordt het herhaald op dezelfde plek aanbrengen van de pleister afgeraden. In studie BUP.CLN0001 werden significant meer misselijkheid, duizeligheid en braken gezien met de oromucosale toediening van buprenorfine. Volgens de SPC tekst zijn ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij gebruik van de buprenorfinepleister vergelijkbaar met die van andere opioïden, inclusief ademhalingsdepressie. De SPC tekst meldt verder dat buprenorfine een aanzienlijk kleiner gevaar voor afhankelijkheid heeft dan zuivere opioïd-agonisten, vanwege de zeer trage dissociatie van buprenorfine van de opioïd (μ)-receptor en de geleidelijke daling van de buprenorfine plasmaconcentratie. In studies zijn geen ontwenningverschijnselen waargenomen, maar deze kunnen bij langdurig gebruik, zoals na onttrekking van opioïden, niet worden uitgesloten.

Conclusie:

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat er grote verschillen in bijwerkingen zijn ten opzichte van de andere opioïden. Vanwege de transdermale toediening treden jeuk en erytheem op bij de toedieningsplaats.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gedaan naar kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

Buprenorfine oromucosale tabletten en injecties zijn vanaf de jaren '80 op de markt in Europa en de VS. Zowel de 4- als 7-daagse pleisters zijn vanaf 2001 in een aantal Europese landen beschikbaar. De fabrikant geeft aan dat de ervaring met de 7-daagse pleister ongeveer 102.000 patiëntjaren bedraagt.

Volgens de richtlijnen van de CFH is er bij een chronische indicatie sprake van voldoende ervaring indien na 3 jaar sprake is van meer dan 20.000 patiëntjaren.

Conclusie:

Met de 7-daagse buprenorfinepleister bestaat er voldoende ervaring.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicaties/Waarschuwingen en voorzorgen:

In het algemeen gelden voor buprenorfine dezelfde contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen als voor tramadol en sterk werkende opioïden.

Zwangerschap/Lactatie:

Opiïden passeren de placenta. Op basis van beperkte gegevens lijkt er geen verschil te zijn tussen buprenorfine en andere opioïden. Langdurig gebruik tijdens zwangerschap wordt echter niet aangeraden vanwege mogelijke ontwenningverschijnselen bij de neonat.

Interacties:

Bij alle opioïden geldt dat gelijktijdig gebruik van alcohol, andere centraal depressieve stoffen (zoals anesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) en cimetidine de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel kan versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte sedering). Bij tramadol is er meer kans op convulsies door gelijktijdig gebruik van SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine) of tricyclische antidepressiva, bupropion, antipsychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor insulten kunnen verlagen. Zowel buprenorfine als tramadol worden door CYP3A4 gemetaboliseerd; krachtige remmers van CYP3A4 zoals ketoconazol en proteaseremmers als indinavir en ritonavir kunnen de plasmaspiegel verhogen.

Speciale leeftijdsgroepen:

De buprenorfinepleister is volgens de registratietekst alleen bij volwassenen onderzocht; tramadol kan ook bij kinderen worden ingezet. Bij ouderen is zowel bij buprenorfine als bij tramadol geen dosisaanpassing nodig.

Nier- en leverfunctiestoornissen:

Gebruik van tramadol bij lever- en nierinsufficiëntie vermijden; bij buprenorfine wordt gebruik bij leverinsufficiëntie afgeraden. Bij tramadol is aanpassing van de doseringsfrequentie bij ernstige lever- of nierfunctiestoornissen nodig.

Algemeen:

De buprenorfinepleister is niet geschikt voor acute pijnbestrijding, bij postoperatieve pijn of snelle aanpassing van de dosering. Indien de pijn ernstiger wordt zal moeten worden overgeschakeld op een ander opioïd of toedieningsvorm. Hierbij moet rekening gehouden worden met de hoge affiniteit van buprenorfine voor de μ -receptor; dit bemoeilijkt het overstappen op een ander opioïd. Een ander nadeel hierbij is dat na het verwijderen van de pleister de buprenorfine serumconcentratie geleidelijk afneemt. Momenteel zijn er volgens de SPC slechts beperkte gegevens over overschakeling op andere opioïden voorhanden. Een volgend opioïd mag niet binnen 24 uur na verwijderen van de pleister worden toegediend.

Een algemeen voordeel van het toepassen van een pleister is dat deze gebruikt kan worden bij slikproblemen; het is echter de vraag of dit bij de bedoelde patiëntenpopulatie een relevant gegeven is.

Ten opzichte van oromucosaal buprenorfine:

De toepasbaarheid is vergelijkbaar.

Conclusie:

Tramadol heeft een bredere toepasbaarheid en kan ook bij kinderen <12 jaar worden ingezet. De buprenorfinepleister is niet geschikt voor acute pijnbestrijding, bij postoperatieve pijn of snelle aanpassing van de dosering. Eventueel overschakelen op ander opioïd bij ernstiger pijn kan lastig zijn. De buprenorfinepleisters kunnen zonder dosisaanpassing worden toegepast bij een gestoorde nierfunctie. Ten opzichte van oromucosaal buprenorfine is er geen groot verschil in toepasbaarheid.

4.f. Gebruiksgemak

Omdat de pleister maar 1x per 7 dagen hoeft te worden aangebracht zou dit makkelijker te doseren zijn bij ouderen dan orale medicatie (door een specifieke dag en tijdstip aan te houden voor vervangen van de pleister. Onderzoek naar verbetering van de therapietrouw zijn niet beschikbaar. Echter ook met de pleister kunnen doseringsfouten optreden. In de studie BUPN.CLN001 maakten 11% van de patiënten een fout met gebruik van de pleister.

Nadelen bij gebruik van de pleister zijn de trage opbouw van de pijnstilling, dat de dosering niet snel kan worden aangepast en dat er niet mee getitreerd kan worden. Andere nadelen zijn dat hij kan loslaten bv door transpiratie, dat de resorptie kan toenemen bij overmatige warmte (heet bad, zon, warmtekussens, elektrische dekens, warmtelampen, sauna) of koorts waardoor meer bijwerkingen kunnen optreden.

Vergeleken met orale medicatie zou de buprenorfine pleister –evenals de oromucosale tablet- van voordeel kunnen zijn bij slikklachten; bij de bedoelde patiëntengroepen zullen slikklachten in het algemeen minder een probleem vormen dan bij kankerpatiënten.

Conclusie:

De buprenorfinepleister hoeft minder vaak te worden gedoseerd: slechts eenmaal per 7 dagen, terwijl tramadol en de oromucosale tablet 3-4 maal per dag moeten worden ingenomen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Kostenoverzicht: Opioiden - oraal/oromucosaal/transdermaal [€ 0,20]			
stofnaam	preparaat	rekenbasis	Per maand
buprenorfine	Temgesic SL tabl. oromucosaal 0,2 mg	1,2 mg	€ 54,79
	Transtec pleister 35 mg / 52,5 mg / 70 mg	1,2 mg	€ 54,88
tramadol	diverse preparaten	300 mg	€ 16,47 - € 25,47

De apotheekinkoopprijs van Butrans 5/10/20 microg/uur mg (excl. BTW) is € 33,34/66.68/133,36 per 4 stuks.

In de SPC tekst wordt afgeraden om meer dan 2 pleisters tegelijk te gebruiken ongeacht de sterkte van de pleister. Dit zou dan uitkomen op een maximale dosering van $2 \times 20 \text{ microg/uur} = 2 \times 0,48 \text{ mg/dag} = 0,96 \text{ mg/dag}$. Hierdoor wordt met de 7-daagse buprenorfinepleister uitgekomen op een lagere maximale dosering dan de DDD. Door de CFH zal daarom voor deze toedieningsvorm een standaarddosering moeten worden vastgesteld. In principe gaat de CFH daarbij uit van de gebruikelijke onderhoudsdosering zoals die staat in de SPC tekst; omdat deze bij de 7-daagse buprenorfinepleister ontbreekt zal de standaarddosering op andere gronden moeten worden vastgesteld. Hiervoor zijn 2 mogelijkheden: uitgaan van de maximale dosering of uitgaan van de PDD zoals ook bij hydromorfon is gebeurd. Aangezien in het verleden bij vaststelling van de standaarddosering van hydromorfon ook is uitgegaan van de PDD komt de CFH tot een standaarddosering van 0,23 mg.

Uitgaande van een standaarddosering van 0,23 mg zullen de kosten per maand ca. 500 euro bedragen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van buprenorfine

6.a. Claim van de fabrikant

Volgens de fabrikant is de 7-daagse buprenorfinepleister bij de behandeling van matige tot ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist ten minste gelijkwaardig met oromucosaal buprenorfine, waarbij bij gelijke analgetische effectiviteit minder bijwerkingen optreden met de behandeling met buprenorfine transdermaal.

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

De Commissie heeft geconcludeerd dat bij de behandeling van niet-maligne matige pijn de 7-daagse buprenorfinepleister een gelijke waarde heeft als oromucosale toediening van buprenorfine en een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met tramadol.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

Transdermale toediening kan een alternatief zijn bij patiënten met een stabiele opioïdbehoefte en slikproblemen. Gezien de patiëntengroep zullen slikklachten meestal geen rol spelen. In richtlijnen wordt aanbevolen het gebruik van pijnstillende middelen te beperken en alleen toe te passen bij opvlammen van de pijn. Opioïden komen pas in aanmerking bij het falen van andere middelen.

7.b. CFH Advies

Bij de behandeling van chronische matige niet-maligne pijn is slechts in uitzonderingsgevallen een opioïd geïndiceerd. Hierbij gaat de voorkeur uit naar tramadol. Omdat over de buprenorfinepleister slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar zijn, overschakeling van de pleister op een ander opioïd lastig is en bovendien wordt aangeraden opioïden niet langdurig te gebruiken ziet de Commissie geen plaats voor de buprenorfinepleister bij de behandeling van matige chronische niet-maligne pijn.

8. Literatuur

¹ CBO Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. Utrecht 2007 www.cbo.nl

² Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(2): 137-62.

³ CBO.Richtlijn Aspecifieke lage rugklachten. Utrecht, 2003. www.cbo.nl.

⁴ CBO.Richtlijn Postoperatieve pijnbehandeling. Utrecht, 2003. www.cbo.nl.

⁵ Loenen, AC van (hoofddred.). *Farmacotherapeutisch Kompas* 2009. Diemen: CVZ, 2009.

⁶ Dossier Butrans[®]

⁷ Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, et al. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther* 2007; 29: 2179-93.

⁸ Karlsson M, Berggren AC. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009; 31: 503-13.

⁹ Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag* 2008; 13(2): 93-102. Comment in: *Pain Res Manag* 2008;13(4): 342

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juni 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstukken 15.A en 15.B van het Farmacotherapeutisch Kompas.