

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

Uw brief van
13 oktober 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2963310

Datum
14 januari 2010

Ons kenmerk
ZA/2010004643

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 09/27: fentanyl neusspray (Instanyl®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 13 oktober heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot fentanyl neusspray (Instanyl®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/27 dat als bijlage is toegevoegd.

Fentanyl (als citraat) is een opiaat met een sterke analgetische werking. De werkzame vorm wordt toegediend in de vorm van een neusspray. De dagdosering varieert van 50-1600 microgram per dag. Het preparaat is geregistreerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opiaten ontvangen tegen chronische pijn bij kanker.

Bij de behandeling van doorbraakpijn bij kanker heeft fentanyl-neusspray een gelijke therapeutische waarde als de fentanyl-zuigtablet.

Bij de behandeling van doorbraakpijn bij kanker heeft fentanyl-neusspray een gelijke therapeutische waarde als fentanyl-zuigtablet.

Fentanyl-neusspray kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, samen met fentanyl-zuigtablet, met een standaarddosering van 150 microgram per dag.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/27

fentanyl neusspray (Instanyl®)

**vast gesteld in de CFH-vergadering van
11 januari 2010**

Uitgave

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

Volgnummer

29124166

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1. Inleiding
2	2. Fentanyl neusspray (Instanyl®)
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.a.5. Standaarddosering
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d. d. 13 oktober 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Instanyl®

1. Inleiding

In de brief van 13 oktober 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Instanyl®.

2. Fentanyl neusspray (Instanyl®)

Samenstelling

Fentanyl(citraat), oplossing als neusspray.
500 microg/ml, 1000 microg/ml, 2000 microg/ml.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn.

Definities:

- 'Doorbraakpijn': een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is.

- 'Onderhoudsbehandeling met opioïden': minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microg transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd, gedurende één week of langer.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om Instanyl te plaatsen op lijst 1A, geclusterd met Actiq, gezien de onderlinge vervangbaarheid met oromucosaal fentanylcitraat en op basis van gelijksoortig indicatiegebied, toedieningsweg en leeftijdscategorie en minstens vergelijkbare klinische eigenschappen,

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderlinge vervangbaarheid van fentanyl-neusspray is vergeleken met fentanyl-zuigtablet. Informatie hierover is te vinden in het Farmacotherapeutisch rapport over fentanyl-neusspray (Instanyl).

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Beide middelen zijn voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn.

Conclusie: het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijksoortig indicatiegebied

Gelijke toedieningsweg

Zowel de neusspray als de zuigtablet valt in de categorie 'toediening niet door middel van een injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd', zoals genoemd in artikel 2.40 van de Regeling zorgverzekering.

Conclusie: de toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde

Beide middelen zijn bestemd voor volwassenen.

leeftijdscategorie

Conclusie: de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

- Fentanyl-neusspray verlichtte doorbraakpijn bij kanker in 1 open onderzoek iets sneller dan fentanyl-zuigtablet. Op basis van het ene onderzoek met methodologische beperkingen kan niet worden geconcludeerd dat de neusspray effectiever is dan de zuigtablet.
- De bijwerkingen van fentanyl-neusspray zijn voor het merendeel vergelijkbaar met die van fentanyl-zuigtablet. Verschillende bijwerkingen zijn aandoeningen van het neus- resp. mondslijmvlies.
- De ervaring met fentanyl-neusspray is beperkt, en minder dan die met fentanyl-zuigtablet.
- Fentanyl-neusspray is even breed toepasbaar als fentanyl-zuigtablet, behalve bij neus- respectievelijk mondproblemen.
- Fentanyl-neusspray is gemakkelijker in het gebruik dan fentanyl-zuigtablet.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Fentanyl-neusspray is onderling vervangbaar met fentanyl-zuigtablet.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD van fentanyl-neusspray bekend. De DDD van fentanyl-zuigtablet is 600 microg. Dit is tevens de standaarddosering.

De dagdosering van de neusspray is 50-1600 microg en die van de zuigtablet 200-6400 microg, dus de verhouding is 1:4. Uitgaande van de DDD van de zuigtablet en de verhouding 1:4 is de standaarddosering van de neusspray 150 microg/dag.

3. Conclusie

Fentanyl-neusspray kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, samen met fentanyl-zuigtablet, met een standaarddosering van 150 microg/dag.

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 fentanyl-neusspray (Instanyl®) bij de indicatie 'doorbraakpijn bij kanker'

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel fentanyl als neusspray (Instanyl®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met fentanyl als zuigtablet (Actiq). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Effectiviteit. Fentanyl-neusspray verlichtte doorbraakpijn bij kanker in 1 open onderzoek iets sneller dan fentanyl-zuigtablet. Op basis van dit ene onderzoek met methodologische beperkingen kan niet worden geconcludeerd dat de neusspray effectiever is dan de zuigtablet.

Bijwerkingen. De bijwerkingen van fentanyl-neusspray zijn voor het merendeel vergelijkbaar met die van fentanyl-zuigtablet. Verschillende bijwerkingen zijn aandoeningen van het neus- resp. mondslimvlies.

Ervaring. De ervaring met fentanyl-neusspray is beperkt, en minder dan die met fentanyl-zuigtablet.

Toepasbaarheid. Fentanyl-neusspray is even breed toepasbaar als fentanyl-zuigtablet, behalve bij bepaalde neus- respectievelijk mondproblemen.

Gebruiksgemak. Fentanyl-neusspray is gemakkelijker in het gebruik dan fentanyl-zuigtablet.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van doorbraakpijn bij kanker heeft fentanyl-neusspray een gelijke therapeutische waarde als fentanyl-zuigtablet.

2. Inleiding

Geneesmiddel	fentanyl (Instanyl)
Samenstelling	fentanyl(citraat), oplossing als neusspray. 500 microg/ml, 1000 microg/ml, 2000 microg/ml.
Geregistreerde indicatie	Behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden* ontvangen tegen chronische kankerpijn. *morfine \geq 60 mg/dag oraal, fentanyl \geq 25 microg/uur transdermaal, oxy codon \geq 30 mg/dag, hydromorfon \geq 8 mg/dag oraal, of een equianalgetische dosis van een ander opioïd, gedurende \geq 1 week.
Dosering	Per pijnepisode 1 dosis (in 1 neusgat), 'zo nodig' te herhalen na minimaal 10 min. Beginnen met 50 microg/dosis, 'zo nodig' te verhogen naar 100 of 200 microg/dosis. De effectief gebleken dosering aanhouden zolang er episodes met doorbraakpijn zijn. Maximale dosering: 4 maal 2 doses per dag.
Werkingsmechanisme	Opiaatagonist met sterke analgetische werking. Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interacties aangaat met de mu-opioïdreceptoren en een lage affiniteit heeft voor de delta- en kappa-opioïdreceptoren.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Kliniek. Doorbraakpijn is een episodische toename van pijn bij verder goed gereguleerde achtergrondpijn. Er is onderscheid te maken tussen enerzijds incidentpijn als gevolg van bijvoorbeeld verzorging of hoesten en anderzijds spontane pijn. Pijn aan het einde van een doseringsinterval van een blijkbaar inadequate behandeling van achtergrondpijn, wordt soms ten onrechte doorbraakpijn genoemd. De duur en de intensiteit van doorbraakpijnepisoden variëren.

Ernst. Ernstige pijn belemmert fysiek en emotioneel functioneren en kan leiden tot stemmingsstoornissen en angst.¹

Prevalentie. De prevalentiegegevens over het optreden van doorbraakpijn bij patiënten met kanker variëren aanzienlijk (19-95%), vooral als gevolg van verschillen in definities en in onderzochte patiëntenpopulaties.²

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Standaardbehandeling. Volgens de landelijke richtlijn 'Pijn bij kanker' (2008) bestaat de behandeling van patiënten met kanker en doorbraakpijn uit oromucosaal fentanyl of uit het kortwerkende preparaat van het opioïd dat als onderhoudsbehandeling wordt gebruikt (morphine, oxycodon of hydromorfon).² Indien een snel en kortdurend analgetisch effect gewenst is, heeft oromucosaal fentanyl de voorkeur. Indien een langduriger effect de voorkeur heeft en de wat langere duur tot het optreden van het effect geen overwegend bezwaar is, kan een ander kortwerkend opioïd worden gegeven. De reden dat de richtlijnwerkgroep (nog) geen reden zag om oromucosaal fentanyl als standaard voor doorbraakmedicatie te adviseren, was de langdurige ervaring met kortwerkend morphine bij de behandeling van doorbraakpijn.²

Vergelijkende behandeling. Vanwege de overeenkomsten tussen fentanyl intranasaal en fentanyl oromucosaal is er in dit rapport voor gekozen om de therapeutische waarde van deze middelen met elkaar te vergelijken.

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 werd uitgevoerd met de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 10 november 2009. De volgende zoektermen werden daarbij gebruikt: cancer, pain, breakthrough, episodic, intranasal. Er werden geen artikelen gevonden die nog niet in het dossier waren opgenomen.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van fentanyl is beoordeeld op de criteria effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Effectiviteit

Criteria

De EMEA doet geen specifieke aanbevelingen voor te gebruiken schalen om pijn te meten in klinisch onderzoek.³ De onderzoekers dienen wel hun keuze voor een schaal te verantwoorden, waarbij zij patiëntkenmerken, pijnintensiteit en -duur, comorbiditeit en comediatie moeten betrekken. De meest gebruikte schalen zijn de visueel analoge schaal en de numerieke pijnschaal (beide: 0 = geen pijn; 10 = ergst mogelijke pijn). Voor de primaire uitkomstmaten gaat de voorkeur van de EMEA uit naar tijdspecifieke, absolute pijnscores of verschillen in pijnintensiteit

(op basis van de meetschalen), waarbij de resultaten bij voorkeur worden gepresenteerd als scores en als responspercentages.

Onderzoeksgegevens

Fentanyl-neusspray is vergeleken met fentanyl-zuigtablet in 1 open, gerandomiseerd onderzoek, met gekruiste opzet, onder patiënten met kanker en doorbraakpijnepisodes (≥ 3 /week en ≤ 4 /dag, bij een morfine-dosisequivalent van 60-500 mg/dag per os gedurende ≥ 1 maand).⁴

Exclusiecriteria waren contra-indicaties voor een van beide toedieningsvormen, zoals aandoeningen van de neus of de mond.

- Eerst werden de geïnccludeerde patiënten (n = 196) gescreend op onder andere ongunstige klinisch relevante reacties op een testdosering van fentanyl 50 microg als neusspray (screeningsfase). Na screening volgde randomisatie. De gerandomiseerde onderzoeksgroep bestond uit 139 volwassen, klinische en poliklinische patiënten. Van hen was 57% man; de gemiddelde leeftijd was 62 jaar (SD: 11,6; uitersten: 22-94).

- Vervolgens werd bij de gerandomiseerde patiënten voor een van de toedieningsvormen (neusspray of zuigtablet) onderzocht bij welke dosering 3 van 4 doorbraakpijn-episodes afdoende werden behandeld, waarbij werd gelet op werkzaamheid en verdraagbaarheid ("efficacy and tolerability") ("titratiefase"). Een effectieve dosering werd bereikt bij 85 resp. 88% van de patiënten.

- Daarna werd de effectiviteit van die effectief gebleken dosering onderzocht bij de eerste, opeenvolgende 6 doorbraakpijnepisodes ("behandelfase"). De patiënt was degene die de tijd tot pijnverlichting aangaf en de pijnintensiteit scoorde (zie tabel 1).

- Tenslotte werden de titratie- en de behandelfase herhaald voor de andere toedieningsvorm.

In de loop van het onderzoek vielen 53 patiënten uit, waardoor 86 (62%) van de 139 patiënten beide toedieningsvormen gebruikten.

De statistische analyse vond plaats met de gegevens van alle patiënten die waren gerandomiseerd ('intention to treat') en van wie gegevens beschikbaar waren. Voor effectiviteit ging het om de patiënten die waren behandeld met de neusspray (n = 101) of de zuigtablet (n = 100). Voor bijwerkingen ging het om de patiënten die tenminste 1 dosering hadden gebruikt van de neusspray (n = 122) of de zuigtablet (n = 118) (zie verder).

De uitkomstmaten en resultaten staan in tabel 1. Van de 139 patiënten ervaarde 66% met de neusspray sneller relevante pijnverlichting dan met de zuigtablet ($p < 0,001$).

Tabel 1. Pijnverlichting door fentanyl-neusspray of fentanyl-zuigtablet bij 139 patiënten met kanker en doorbraakpijn; resultaten van een gerandomiseerd onderzoek met gekruiste opzet⁴

	<i>neusspray</i> (n = 101)	<i>zuigtablet</i> (n = 100)	<i>verschil</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
mediane tijd tot relevante pijnverlichting, in min (uitersten)*	11 (2-60)	16 (1-60)	5
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
gem. afname van pijnintensiteit-scores † (95%-BI)			
tussen 0 en 10 min	2,27 (1,98-2,56)	1,08 (0,79-1,36)	1,19 (1,04-1,34) ‡
tussen 0 en 30 min	4,15 (3,82-4,48)	3,39 (3,06-3,72)	0,76 (0,62-0,90) ‡
som van gem. pijnintensiteit-scores † (95%-BI)			
scores op 0, 5, 10 en 15 min	1,66 (1,46-1,87)	0,85 (0,64-1,05)	0,82 (0,72-0,92) ‡
scores op 0, 5, 10, 15, 20, 30 en 60 min	3,52 (3,26-3,79)	2,83 (2,56-3,09)	0,70 (0,60-0,80) ‡
gem. indruk van effectiviteit, na 60 min §	2,1 (2,0-2,3)	2,0 (1,9-2,1)	0,2 (0,1-0,2) ‡

*Wanneer een patiënt rescue-medicatie gebruikte binnen 60 minuten na start van de episode c.q. de toediening van de 1e dosering studiemedicatie, dan werd de tijd tot relevante pijnverlichting op 60 minuten gesteld. Zonder deze regel was de maximale gerapporteerde tijd tot relevante pijnverlichting 38 minuten voor de neusspray en 45 minuten voor de zuigtablet.

†Mogelijke scores: 0 (geen pijn) tot 10 (ergst mogelijke pijn). De gemiddelde pijnintensiteit op t = 0 was 6,36 resp. 6,37. Afname werd berekend met de kleinste-kwadraten-methode.

‡P < 0,001 voor het verschil tussen de toedieningsvormen.

§Mogelijke scores: 0 (slecht) tot 4 (uistekend).

Discussie

De intranasale toedieningsvorm van fentanyl verlichtte in de direct vergelijkende studie doorbraakpijn bij kanker iets sneller dan de oromucosale toedieningsvorm.⁴ De studie had

meerdere tekortkomingen. Ten eerste was het een open studie, waarin de patiënten de uitkomsten vaststelden. Ten tweede werd de onderzoeksgroep in de screeningsfase geselecteerd op afwezigheid van klinisch relevante, ongunstige reacties op fentanyl-neusspray. Ten derde was er na randomisatie een grote uitval van 38% (53/139). De belangrijkste redenen van uitval waren het optreden van bijwerkingen (32%), de weigering van patiënten om verder deel te nemen (21%) en het mislukken van het vinden van een effectieve dosering (15%). Deze redenen zijn in het artikel gepresenteerd per behandelstrategie (eerst neusspray en daarna zuigtablet, of andersom), maar niet per toedieningsvorm (neusspray of zuigtablet).

Conclusie

Fentanyl-neusspray verlichtte doorbraakpijn bij kanker in 1 open onderzoek iets sneller dan fentanyl-zuigtablet. Op basis van dit ene onderzoek met methodologische beperkingen kan niet worden geconcludeerd dat de neusspray effectiever is dan de zuigtablet.

4.b. Bijwerkingen

Met het gebruik van fentanyl als neusspray of als zuigtablet zijn typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen te verwachten. De meeste hiervan verminderen of verdwijnen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel.^{5,6}

De ernstigste bijwerkingen van beide toedieningsvormen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen.^{5,6}

De frequentste bijwerking in de genoemde trial was misselijkheid (8% in beide onderzoekarmen).⁴ Specifieke bijwerkingen zijn epistaxis en neuszweer (> 0,1-1%) bij de neusspray en mondulcera, stomatitis en een tongaandoening zoals een branderig gevoel en ulceraties (> 1-10%) bij de zuigtablet.^{5,6}

Tabel 2. Vaak (> 1%-10%) gemelde bijwerkingen van fentanyl-neusspray en fentanyl-zuigtablet, bij gelijktijdig gebruik van opioïden als onderhoudsbehandeling (bron: 1B-teksten)^{5,6}

	<i>neusspray</i>	<i>zuigtablet</i>
psychische stoornissen		verwarring, angst, hallucinaties, abnormaal denken
zenuwstelselaandoeningen	somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	somnolentie*, duizeligheid*, hoofdpijn, myoclonus, smaakvervorming
evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	
hart-aandoeningen		
bloedvat-aandoeningen	blozen, opvliegers	vasodilatatie
ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	keelirritatie	
maag-darmstelselaandoeningen	misselijkheid, braken	misselijkheid*, constipatie*, braken, droge mond, abdominale pijn, dyspepsie, mondulcera/stomatitis, tongaandoening
huid- en onderhuidaandoeningen	hyperhidrose	pruritus, zweten
algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie
letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties		ongevalsletsel (bv. val)

* Zeer vaak (> 10%).

Tabel 3. Bijwerkingen van fentanyl-neusspray versus fentanyl-zuigtablet bij 139 patiënten met kanker en doorbraakpijn, in gerandomiseerd onderzoek⁴

	<i>neusspray</i> (n = 122)*	<i>zuigtablet</i> (n = 118)*
% patiënten met bijwerkingen:		
totaal	46	35
behandeling-gerelateerd	12	19
ernstig (serious, bijv. invaliderend)	11	5
ernstig, behandeling-gerelateerd	0	0
ernstig (severe, in hevige mate)	13	7
gestopt met onderzoek	8	7

*De aantallen per behandeling zijn de aantallen patiënten die tenminste 1 dosis hadden ontvangen.

Discussie

Het is niet mogelijk om de bijwerkingen van de neusspray of de zuigtablet goed te onderscheiden van de bijwerkingen van de gelijktijdige, chronische opioïd-behandeling.

De gerapporteerde bijwerkingen-percentages zijn gunstiger vertekend doordat in de trial alleen patiënten werden gerandomiseerd indien zij in de screeningsfase geen klinisch relevante reacties kregen op de testdosis. Ook in de titratiefase werd rekening gehouden met niet alleen effectiviteit van, maar ook met tolerantie voor de onderzochte dosering.

Conclusie

De bijwerkingen van fentanyl-neusspray zijn voor het merendeel vergelijkbaar met die van fentanyl-zuigtablet. Verschillende bijwerkingen zijn aandoeningen van het neus- resp. mondslimolies.

4.c. Ervaring

Tabel 4. Ervaring met fentanyl-neusspray versus fentanyl-zuigtablet*

	<i>neusspray</i>	<i>zuigtablet</i>
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	ja; in de handel sinds juli 2009	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		ja; in de handel sinds 2001
ruim: > 10 jaar op de markt		

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie

De ervaring met fentanyl-neusspray is beperkt, en minder dan die met fentanyl-zuigtablet.

4.d. Toepasbaarheid

Fentanyl-neusspray en fentanyl-zuigtablet verschillen in toepasbaarheid bij neus- respectievelijk mondproblemen (zie tabel 5 en par. 4.e. gebruiksgemak). De middelen zijn beide niet of met grote voorzichtigheid toepasbaar bij jongeren, patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven. Oudere patiënten kunnen door een verminderde klaring een groter risico op bijwerkingen hebben dan wel een lagere dosis nodig hebben voor een succesvolle verlichting van de doorbraakpijn. Zowel fentanyl-neusspray als fentanyl-zuigtablet wordt gemetaboliseerd via het CYP3A4 iso-enzymstroom, waardoor de middelen overeenkomende interacties hebben met CYP3A4-remmers en -inductoren, andere centraal depressieve middelen en opiaatantagonisten.

Tabel 5. Verschillen in toepasbaarheid van fentanyl-neusspray versus fentanyl-zuigtablet (bron: 1B-teksten)

	<i>neusspray</i>	<i>zuigtablet</i>	<i>relevant verschil</i>
contra-indicaties	- MAO-remmer in de voorgaande 14 dagen - ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen - eerdere faciale radiotherapie - terugkerende epistaxisaanvallen	- MAO-remmer, gelijktijdig of in de voorgaande 2 weken - ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen	ja
nasale decongestantia	gelijktijdig gebruik vermijden	[niet vermeld]	ja

Conclusie

Fentanyl-neusspray is even breed toepasbaar als fentanyl-zuigtablet, behalve bij bepaalde neus-respectievelijk mondproblemen.

4.e. Gebruiksgemak

Fentanyl-neusspray is in enkele seconden toe te dienen. Fentanyl-zuigtablet wordt gedurende een kwartier met een applicator langs de wand van de mondholte verplaatst om een maximale blootstelling te bewerkstelligen. Op de zuigtablet mag ook worden gezogen, maar niet worden gekauwd. De zuigtablet is minder gemakkelijk te gebruiken door patiënten met een mondprobleem, zoals een droge mond of mucositis. Deze mondproblemen komen vaak voor bij patiënten met kanker.

In de genoemde trial vond 90% (82/91) van de patiënten de intranasale toediening gemakkelijk, en 40% (37/93) de zuigtablet.⁴

Tabel 6. Gebruiksgemak van fentanyl-neusspray versus fentanyl-zuigtablet

	<i>neusspray</i>	<i>zuigtablet</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	intranasaal	oromucosaal	ja
toedieningsfrequentie	max. 4 maal 2 doses/dag	max. 4 maal 2 doses/dag	nee

Conclusie

Fentanyl-neusspray is gemakkelijker in het gebruik dan fentanyl-zuigtablet.

5. Kosten**Tabel 7. Apotheekinkooprijzen (excl. BTW) van fentanyl-neusspray en -zuigtablet**

	<i>neusspray</i>	<i>zuigtablet</i>
aantal microg per dosis	50, 100 of 200	200, 400, 600 of 800
prijs*	€ 89,21 per 10 doses € 356,85 per 40 doses	€ 235,60 per 30 doses
maximale kosten per dag (max. 8 doses/dag)	€ 71,37	€ 62,83

*Bron: Z-index. Oktober 2009. De prijzen zijn onafhankelijk van de dosissterkte.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van fentanyl en oordeel van de CFH**6.a. Claim van de fabrikant**

“Instanyl heeft uitgesproken klinische voordelen in werkzaamheid, snelheid van werking en gebruiksgemak ten opzichte van Actiq.”

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

Het ene direct vergelijkende, maar methodologisch zwakke onderzoek is onvoldoende onderbouwing voor de claim van de fabrikant over de werkzaamheid (§ 4a). Wel is aannemelijk dat het gebruiksgemak van de neusspray groter is dan dat van de zuigtablet (§ 4e).

7. CFH-advies

Bij de behandeling van chronische pijn bij kanker zal de keuze steeds individueel worden bepaald. Indien een opioïd is geïndiceerd gaat de voorkeur uit naar oraal morfine met gereguleerde afgifte. Transdermaal fentanyl kan in aanmerking komen bij slikklachten. Nadelen van de pleister zijn dat vooral in de beginfase van de behandeling relatief vaak additionele medicatie met een kortwerkend opioïd nodig is, en de lange halfwaardetijd in geval van het optreden van bijwerkingen. Bij kankerpatiënten met een onderhoudsdosering van langwerkende opioïden kan bij acuut optredende, kortdurende doorbraakpijn toediening van intranasaal of oromucosaal fentanyl zinvol zijn.

8. Literatuur

- 1 Enting RH, Rijt CCD van der, Wilms EB, et al. Behandeling van pijn bij kanker met systemisch toegediende opioïden. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145: 950-4.
- 2 Richtlijn Pijn bij kanker. Utrecht: Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker; 2008.
- 3 EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. Londen: EMEA; 2003.
www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/061200en.pdf.
- 4 Mercedante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasaal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009;25:2805-15.
www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/instanyl/emea-combined-h959nl.pdf.
- 6 <http://db.cbg-meb.nl/1B-teksten/h26571.pdf>.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 11 januari 2010.

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