

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
7 augustus 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2948336

Datum
22 februari 2010

Ons kenmerk
ZA/2010025577

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 10/03: oxy codon/naloxon (Targinact®) herbeoordeling

Geachte heer Klink,

In uw brief van 7 augustus 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een herbeoordeling uit te voeren over de vraag of het middel oxy codon/naloxon (Targinact®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van oxy codon/naloxon (Targinact®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel oxy codon/naloxon niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Targinact® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Achtergrond

Het combinatiepreparaat oxy codon/naloxon is bestemd voor de behandeling van ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat kan worden behandeld. Naloxon is toegevoegd om opioïdgeïnduceerde obstipatie door een lokale werking op de darmen tegen te gaan.

Targinact is in de handel als oxycodon/naloxon tabletten 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg en 40/20 mg.

De CFH heeft eerder geoordeeld (CFH rapport 09/12, 27 april 2009) dat de onderzoeksgegevens ontbreken om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van oxy codon/naloxon ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met oxy codon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime bij patiënten met ernstige pijn. De huidige klinische onderzoeken maken alleen aannemelijk dat bij gebruik van de combinatie oxy codon/naloxon minder laxantia nodig zal zijn, maar niet hoe groot dit effect is en hoe dit zich verhoudt tot oxy codon met een optimaal laxansregime. Dit resulteerde in de uitspraak dat Targinact een therapeutische minderwaarde heeft.

Inmiddels is de registratie van Targinact uitgebreid met twee nieuwe sterktes (Targinact 5 mg/2,5 mg en 40 mg/20 mg) en zijn er nieuwe gegevens gepubliceerd die bij de eerdere beoordeling nog geen rol hebben gespeeld.

Uitkomsten CFH herbeoordeling

Reeds bij de beoordeling in 2009 heeft de CFH geconcludeerd dat oxycodon/naloxon niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS. Targinact kan daarom niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een besluit tot opname dient het middel opgenomen te worden op bijlage 1B.

De nieuwe gegevens en de uitbreiding van de registratie met twee nieuwe sterktes heeft niet geleid tot een ander oordeel. De nieuwe gegevens bevestigen slechts de indruk dat bij gebruik van de combinatie oxycodon/naloxon minder laxantia nodig zijn vergeleken met oxycodon. De nieuwe gegevens geven echter geen informatie over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime. Er zijn dus nog steeds onvoldoende gegevens om te oordelen of Targinact een therapeutische meer of gelijke waarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime. De commissie blijft dan ook bij haar oordeel dat Targinact een therapeutische minderwaarde heeft. Dit betekent dat Targinact niet kan worden opgenomen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/03

oxycodon/naloxon (Targinact®), herbeoordeling

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 8 februari 2010

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekering en Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	29096941
<i>Afdeling</i>	Pakket
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 8892
<i>Bestellingen</i>	CFH-rapporten st aan op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Achtergrond
2	2. Motivatie herbeoordeling
2	3. Uitgangspunten herbeoordeling
5	4. Overwegingen
5	4.a. Nieuwe onderzoeken/gegevens over Targinact
10	4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens
10	5. Eindconclusie
10	6. Literatuur

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een herbeoordeling uitgevoerd voor de combinatie oxycodon naloxon met geregleerde afgifte (Targinact®). Oxycodon naloxon met geregleerde afgifte is bestemd voor de behandeling van ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat kan worden behandeld. Naloxon is toegevoegd om opioïdgeïnduceerde obstipatie door een lokale werking op de darmen tegen te gaan.

De CFH heeft oxycodon naloxon met geregleerde afgifte eerder beoordeeld in april 2009 (CFH-rapport 09/12, 27 april 2009). De commissie concludeerde toen dat onderzoeksgegevens om een uitspraak te doen over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime ontbreken. Dit resulteerde in de uitspraak dat Targinact een therapeutische minderwaarde heeft.

De fabrikant is het niet met het oordeel van de CFH eens en verzoekt om voor Targinact een therapeutische meerwaarde uit te spreken.

De CFH heeft zich in de herbeoordeling op deze nieuwe gegevens gericht. Deze geven geen informatie over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime.

De CFH blijft daarom bij haar mening dat vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens er geen uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime.

De commissie blijft dan ook bij haar oordeel dat Targinact® een therapeutische minderwaarde heeft.

1. Achtergrond

- Verzoek minister** In de brief van 7 augustus 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®). Hiertoe heeft de fabrikant Mundipharma een dossier ingediend voor herbeoordeling van de therapeutische waarde van Targinact®. Mundipharma meent dat oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®) geen belangrijke nadelen heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling en dat het daarom niet voor het predicaat therapeutische minderwaarde in aanmerking komt.
- Eerder oordeel CFH** De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een eerdere (=eerste) beoordeling van oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®) uitgebracht in april 2009 (CFH-rapport 09/12, 27 april 2009). De CFH concludeerde toen dat oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Deze conclusie was gebaseerd op het ontbreken van onderzoeksgegevens om een 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).
- CFH-advies** In het Farmacotherapeutisch rapport en het CFH-advies dat is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert de commissie richting voorschrijvers de volgende plaats in de behandeling: "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."

2. Motivatie herbeoordeling

Claim van de fabrikant

De claim van de fabrikant is dat de uitbreiding van de registratie van Targinact samen met nieuwe gegevens, die in de vorige beoordeling niet aan de orde zijn geweest, voldoende is voor (een therapeutische meerwaarde en) opname op bijlage 1B.

Argumenten van de fabrikant

De fabrikant baseert zijn claim voor een deel op nieuwe aspecten en gegevens die tijdens de eerste beoordeling van Targinact nog niet voorhanden waren:

Nieuwe aspecten

- de registratie-uitbreiding van Targinact met twee nieuwe sterktes namelijk Targinact 5 mg/2,5 mg en met een hogere sterkte Targinact 40/20mg. De registratie-uitbreiding die relevant is betreft de registratie van een hogere sterkte Targinact 40/20mg. De geregistreerde indicatie is verder gelijk gebleven. In de 1B-tekst is de maximale dosering aangepast van 40/20 mg/dag naar 80/40 mg/dag.
- nieuw gepubliceerde gegevens; zie hiervoor onder 4 a.
- opioïden worden in toenemende mate voorgeschreven voor niet-maligne indicaties. In 2007 werd oxycodon in 89% van de gevallen voorgeschreven voor niet-maligne pijn.
- verlaging van de prijs. De prijs van Targinact is verlaagd zodat de behandeling met laxans kostenneutraal is ten opzichte van oxycodon met laxans. (opmerking: De verlaging van de prijs speelt een rol bij de beoordeling van de doelmatigheid. De doelmatigheid wordt pas beoordeeld nadat de therapeutische waarde is herbeoordeeld.)
- Een in opdracht van de fabrikant geschreven deskundigenrapport en opinies van diverse deskundigen zowel individueel als in panels.

Oude argumenten en discussiepunten

Daarnaast herhaalt de fabrikant in het dossier argumenten en gegevens die al in de eerste beoordeling (bij de hoor- en wederhoor) aan de orde zijn geweest, zonder dit met nieuwe onderzoeksgegevens te onderbouwen. Het betreft de definitie van de vergelijkende behandeling waarmee Targinact wordt vergeleken, de discussie over het optimale laxansregime, de vergelijking met de beoordeling van methylnaltrexon (Relistor) en de beoordeling van de studies van Simpson, 2008; Vondrackova, 2008. De CFH benadrukt dat deze herbeoordeling geen herhaling mag zijn van de eerste beoordeling en richt zich met name op de nieuwe gegevens. Alleen op de discussie over de vergelijkende behandeling zal de CFH hier onder 'Uitgangspunten' opnieuw ingaan. Dit is een belangrijk aspect van de beoordeling en in het dossier komen enkele nieuwe punten naar voren die hierop van invloed kunnen zijn.

3. Uitgangspunten herbeoordeling

Werkwijze	In deze herbeoordeling richt de CFH zich in eerste instantie op de therapeutische waarde van oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®). Hiervoor wordt alleen ingegaan op de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht en de claims die deze nieuwe gegevens ondersteunen; voor de nieuwe gegevens zie de opsomming onder 2.
Nieuwe gegevens	
Uitgangspunt vergelijkende behandeling	De vergelijkende behandeling is een belangrijk uitgangspunt in de beoordeling. Hieronder gaat de CFH in op de discussiepunten met de fabrikant over de vergelijkende behandeling en hoe in deze beoordeling de vergelijkende behandeling is gedefinieerd.
Nieuwe argumenten	<p>De fabrikant beargumenteert in dit dossier opnieuw dat een vergelijking van oxycodon met een standaard/optimaal laxansregime geen inzicht geeft in het voordeel in de vermindering van de obstipatie van Targinact als nieuwe behandeling en kiest opnieuw voor een opzet waarbij gekeken is naar de behandeling van eenmaal ingetreden obstipatie. Een onderzoeksopzet met als hoofddoel preventie van obstipatie met optimale inzet van laxantia zou volgens de fabrikant niet mogelijk zijn. Nieuwe argumenten die de fabrikant aanvoert zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De richtlijnen zijn niet eenduidig over de keuze en volgorde van de in te zetten laxantia; een wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt. • In de praktijk wordt slechts in een minderheid van de opiaatverstrekkingen door de apotheek ook een laxans afgeleverd binnen 25 dagen ervoor tot 5 dagen erna. <p>In de eerste beoordeling is voor het gebruik van opioïden bij maligne pijn uitgegaan van de richtlijnen bij maligne pijn.</p>
Uitgangspunt Richtlijnen bij maligne pijn	<p>De officiële richtlijn bij een maligne ziekte is de CBO-richtlijn ‘Pijn bij kanker’, 2008. Daarnaast is er de VIKC Landelijke richtlijn ‘Obstipatie’. Beide richtlijnen stellen dat bij iedere patiënt die opioïden (morphine, fentanyl of anderszins) gebruikt, standaard een laxans moet worden bijgegeven. De eerste stap bij de medicamenteuze behandeling van obstipatie is om te starten met macrogol/elektrolyten (drank) of magnesium(hydr)oxide (tabletten). Er wordt geen voorkeur voor een van beide middelen aangegeven, omdat er onvoldoende wetenschappelijk onderbouwing is om hier een uitspraak over te doen. Eventueel wordt gecombineerd met een peristaltiek bevorderend middel (senna of bisacodyl). In de VIKC richtlijn ‘Obstipatie’ wordt bij therapieresistente obstipatie bij een patiënt die morphine gebruikt overwogen over te gaan op fentanyl transdermaal of een ander opioïd. “Er zijn duidelijke aanwijzingen dat fentanyl minder obstipatie geeft dan morphine. Behandeling met laxantia moet dan wel worden voortgezet.”</p> <p>Nu het grootste indicatiegebied van oxycodon ligt bij niet-maligne pijn zal hieronder worden nagegaan of de richtlijnen over de behandeling met opioïden bij niet-maligne pijn een</p>

andere vergelijkende behandeling, nl zonder optimale laxansprofylaxe rechtvaardigen.

**(Nederlandse)
Richtlijnen bij niet-
maligne pijn**

Er is geen officiële Nederlandse richtlijn voor laxansregime bij opioïdgebruik bij pijn bij een niet-maligne ziekte. Wel wordt in de **Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van de NHG** aanbevolen om obstipatie te voorkomen door vanaf de start van het opioïde een mild laxans toe te voegen zoals lactulosestroop 1-2x/dag 15-30 ml (zodanig combineren met sennosiden), macrogol/elektrolyten 1-2 sachets of 10-20 mg granulaat/dag. In het algemeen ziet men dat in richtlijnen voor niet-maligne aandoeningen de plaats van opioïden in de pijnbestrijding erg beperkt is, wat een verklaring kan zijn voor het ontbreken van adviezen over het gebruik van laxantia in deze richtlijnen. In de **CBO richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose** wordt in eerste instantie paracetamol aanbevolen. Bij onvoldoende effect kan men overgaan op een NSAID, 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. Sterk werkende opioïden dienen alleen te worden toegepast bij ernstige pijn in uitzonderingsgevallen. In de **NHG richtlijn specifieke lage rugpijn** is het beleid gericht op terugkeer naar normaal functioneren. Gedurende een specifieke tijd kan een pijnstillertuttig zijn om het stapsgewijs uitbreiden van activiteiten te vergemakkelijken. Speciaal bij chronische pijn bestaat een risico op chronisch gebruik van pijnstillers. Ook volgens de **CBO-richtlijn specifieke rugklachten, 2003** kunnen bij patiënten met chronische specifieke lage rugklachten- voor een korte periode - pijnstillers worden voorgeschreven, rekening houdend met mogelijke (ernstige) bijwerkingen, inclusief afhankelijkheid. 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

**Conclusie
vergelijkende
behandeling bij
niet-maligne pijn**

De conclusie is dat in richtlijnen over niet-maligne pijn opioïden geen tot slechts een beperkte plaats hebben. Maar ook bij toepassing van oxycodon bij een niet-maligne indicatie is optimale laxansprofylaxe aangewezen; in eerste instantie met macrogol/elektrolyten (drank) of magnesium(hydr)oxide (tabletten), indien nodig gecombineerd met een peristaltiek bevorderend middel (senna of bisacodyl). Een studieopzet met reeds geconstipeerde patiënten die niet zijn ingesteld op een optimaal laxansregime kan geen antwoord geven op de

therapeutische waarde van oxycodon naloxon vergeleken met oxycodon met een optimaal laxansregime.

Belangrijke uitgangspunten bij de eerste beoordeling voor de CFH waren dat er bij patiënten die opioïden gebruiken individuele verschillen zijn in de behoefte aan laxantia en dat een preventief optimaal laxansregime de behandeling van de bijwerking van het opioïd betekent. De CFH blijft ook in deze herbeoordeling achter deze uitgangspunten en de geformuleerde vergelijkende behandeling staan..

De fabrikant geeft in een reactie op het concept van dit - herbeoordelingsrapport aan, begrip te hebben voor de redenering van de CFH met betrekking tot de vergelijkende behandeling en dat er goede argumenten zijn om voor de therapeutische waarde oxycodon/naloxon te vergelijken met oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime. De fabrikant stelt voor bij het ontbreken van direct vergelijkende onderzoeksresultaten af te gaan op een indirecte vergelijking.

Hieronder geven we kort aan hoe in deze herbeoordeling van de nieuwe gegevens werkzaamheid bij pijn en (ter voorkoming van) opioïd geïnduceerde obstipatie zijn gedefinieerd.

Werkzaamheid/effectiviteit:

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).

Er is geen officiële EMEA-richtlijn voor de eindpunten voor klinisch onderzoek van geneesmiddelen ter voorkoming of behandeling van (chronische) obstipatie of obstipatie door gebruik van opioïden. De fabrikant heeft daarom zelf een eindpunt ontwikkeld en gevalideerd om het effect op opioïd-geïnduceerde obstipatie te meten. Deze is door de Duitse registratieautoriteit goedgekeurd. 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.

***Uitkomst-
parameters***

Pijn

***Opioïd-
geïnduceerde
obstipatie***

4. Overwegingen therapeutische waarde

4.a. Nieuwe onderzoeken/gegevens over Targinact

Hieronder bespreken we de nieuwe gegevens die de fabrikant

heeft ingebracht en de claims die door deze nieuwe gegevens worden ondersteund:

- het artikel van **Löwenstein, 2009** (studie OXN3006) met het effect van hoge doses Targinact op de darmfunctie.
- een niet gepubliceerde meta-analyse van de studies van Löwenstein en de bij de eerste beoordeling besproken studie van Simpson.

Daarnaast heeft de fabrikant in het dossier een niet-gepubliceerde subgroepanalyse van oncologische patiënten opgenomen van een observationele Duitse studie (studie OXN9002). Deze studie is vanwege de niet gerandomiseerde opzet, het ontbreken van een vergelijkende behandeling en de niet gepubliceerde status niet in de herbeoordeling meegenomen.

Löwenstein

Löwenstein et al, 2009 onderzochten in een fase 3 gerandomiseerde, placebocontroleerde, dubbelblinde studie bij 265 patiënten met chronische niet-maligne pijn en opioïd geïnduceerde obstipatie de effecten van Targinact en oxycodon in een dosering van 60-80 mg/dag, op de obstipatie. Het *primaire eindpunt* was de door de patiënt gescoorde 'Bowel Function Index' (BFI) na 4 weken. De gemiddelde pijn tijdens de laatste 24 uur voor een controlebezoek was een secundaire parameter. 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 60-80 mg/dag (overeenkomend met stap 3 van het WHO pijnschema).
- de aanwezigheid van obstipatie gedefinieerd als < 3 'Complete Spontaneous Bowel Movements-NonStraining' (CSBM-NS) per week veroorzaakt of verergerd door de opioïdbehandeling

Bij de meeste patiënten was de oorzaak van de pijn gelegen in het bewegingsapparaat waarvan ca. 61% rugpijn, 28-30% osteoartritis, 9-10% osteoporose en 7-10% osteochondrose. Daarnaast had een minderheid ook last van neuropatische pijn. De belangrijkste *exclusiecriteria* waren maligne pijn, reumatoïde artritis, nier- of leverfunctiestoornissen, en klinisch belangrijke afwijkingen of functiestoornissen van het maag-darmkanaal. Het onderzoek was opgebouwd uit een prerandomisatiefase, een dubbelblinde fase en een vervoloperiode. Tijdens de prerandomisatiefase werden de patiënten overgezet en optimaal ingesteld op oxycodon met gereguleerde afgifte 60-80 mg/dag en het studielaaxans bisacodyl. Over de dosering van dit laxans en de inzet bij de behandelgroepen wordt in de publicatie de volgende toelichting gegeven: Om het maskerende effect van de rescue-gebruik van laxantia te verminderen, moesten de patiënten 72 uur wachten na de laatste ontlasting voordat men een laxans mocht innemen. Als de patiënt daar gedurende deze 72 uur problemen van had, mocht bisacodyl eerder worden ingenomen. De maximale toegestane dosering laxans/week

Geen laxansprofylaxe

was 5 innamen van 10 mg/dag.

Tijdens de dubbelblinde fase werd gerandomiseerd naar de combinatietherapie oxycodon/naloxon (ratio 2:1) en oxycodon monotherapie. Tijdens de dubbelblinde fase was als rescue-behandeling toevoegen van kortwerkend oxycodon toegestaan. Indien meer dan 2 rescue-doses/dag werden gebruikt, moest oxycodon met geregleerde afgifte worden verhoogd; dit kon tot 120 mg oxycodon/dag. De gemiddelde dosis oxycodon was 74,4 mg/dag in de oxycodon/naloxon groep en 71,9 mg in de oxycodon groep.

Uitkomst Löwenstein

De uitkomst. Zie tabel 2. Na 4 weken was de BFI-score in de oxycodon/naloxon (Targinact) groep afgenomen met 26,5 punten en in de oxycodongroep met 10,8 punten. Het gemiddelde verschil na 4 weken is -14,9 [95% CI: -17,9 tot -11,9], $p < 0,0001$. Ook na 12 weken was er nog een statistisch significant verschil in BFI. Ook het aantal 'Complete Spontaneous Bowel Movements' (CSBM's) en het gebruik van laxantia was significant lager dan in de oxycodongroep. Het gemiddeld aantal CSBM's per week was na 4 weken gestegen van 0 naar 3 in de groep die combinatietherapie gebruikte en van 0 naar 1 in de groep die monotherapie toepaste. Van de patiënten die combinatietherapie gebruikten had 51% na 4 weken een normaal defecatiepatroon (≥ 3 CSBM's per week) en van degenen die monotherapie toepasten was dit 26%. Statistisch significant minder patiënten hadden gedurende de eerste 4 weken (rescue) laxantia gebruikt bij inname van de combinatietherapie: 43% versus 64%, $p < 0,0009$. Staken van de therapie door gebrek aan effectiviteit gebeurde bij 3,1% (oxycodon/naloxon) en 1,5% (oxycodon) van de patiënten. Er waren geen statistisch significante verschillen in gemiddelde pijnscores gedurende de 12 weken in beide groepen; deze was 3,6 bij randomisatie en 12 weken later 4,1 (oxycodon/naloxon) en 3,9 (oxycodon). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard. Er waren iets meer bijwerkingen in de oxycodon/naloxon groep vergeleken met de oxycodon groep.

Metaanalyse

De metaanalyse van de studies van Löwenstein en Simpson bevestigt het geschetste beeld uit de studies van Löwenstein, nl dat bij patiënten met matige-ernstige pijn en opioïd geïnduceerde obstipatie:

- het effect van oxycodon/naloxon op de pijn vergelijkbaar is met oxycodon
- de combinatie een grotere verbetering van de obstipatie geeft, ondanks het feit dat minder rescue laxans is ingenomen
- dit alles ten koste ging van iets meer bijwerkingen in de combinatie-arm, nl 61% vs. 57% algemeen, en voor gerelateerde ernstige bijwerkingen 2,4% vs 1,4%.

Oordeel CFH

De CFH constateert dat de opzet van studie van **Löwenstein, 2009** vergelijkbaar is met die van **Simpson, 2008** en dat voor deze studie dus de meeste bezwaren en kanttekening gelden die ook bij de eerste beoordeling zijn gemaakt:

- Ook in dit onderzoek is geen standaard laxansregime gebruikt om obstipatie te voorkomen. Er is

Studiebezwaren

daarentegen uitgegaan van een populatie die al vanaf het begin geobstipeerd was; deze mocht alleen in beperkte mate gebruik maken van bisacodyl als rescue-laxans. Hierdoor is een vergelijking van de combinatie oxycodon/naloxon met de gebruikelijke behandeling, namelijk een oxycodon met een geoptimaliseerd laxansregime niet mogelijk. Ook een indirecte vergelijking is voor de bepaling van de effectiviteit niet mogelijk, met name omdat de studieopzet van de studies met oxycodon/naloxon niet aansluit bij de geregistreerde indicatie.

- Patiënten met matige tot ernstige pijn zijn geïnccludeerd terwijl de officieel geregistreerde indicatie alleen ernstige pijn omschrijft. Omdat in beide publicaties de baseline karakteristieken 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 zouden zijn geweest bij alleen de patiënten met ernstige pijn.
- Het verschil met de studie van Simpson is de hogere dosering (tot 80mg oxycodon) die is gebruikt, waardoor nu duidelijk is dat tot deze dosering de combinatie tablet nog het analgetisch effect behouden blijft. In de 1B tekst van Targinact is de maximale dosering aangepast naar 80/40 mg/dag. In de 1B-tekst van oxycodon met gereguleerde afgifte staat dat de maximale dosering voor het merendeel van de patiënten 400 mg/dag bedraagt. Als in de praktijk op termijn nog hogere doses oxycodon dan in de max. dosering van Targinact (80 mg/dag) nodig zijn, en oxycodon erbij gegeven moeten worden is onduidelijk hoe effectief de hoeveelheid naloxon in de combinatie tablet nog is.

Laxans nodig

Verder is ook bij gebruik van de combinatie oxycodon/naloxon bij een deel van de patiënten gebruik van laxantia nodig. In het onderzoek van Löwenstein met de hogere dosering oxycodon moest 43% van de patiënten met matige tot ernstige pijn toch alsnog een laxans als rescue medicatie gebruiken. In het onderzoek van Simpson et al. met de lagere dosering was dit bij circa een derde deel. Het lijkt er op dat de laxansbehoefte afhankelijk is van het dosisniveau van oxycodon.

Voor de indirecte vergelijking van oxycodon/naloxon en oxycodon met een geoptimaliseerd laxansregime wordt verder verwezen naar het in april 2009 vastgestelde Farmacotherapeutisch rapport. Alleen aan de rubriek gebruiksgemak wil de CFH nog toevoegen dat als wordt vergeleken met volumevergrotenende laxantia er een voordeel is in gebruiksgemak.

Conclusie

De CFH blijft bij haar mening dat vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens er geen uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van

oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime.

Tabel 1 Adviezen en doseringen van laxantia in Nederlandse richtlijnen om obstipatie te voorkomen door vanaf de start van het opioïde standaard een laxans toe te voegen.

<i>Richtlijnen</i>	<i>Aanbevolen middelen</i>	<i>dosering</i>
Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van de NHG, febr 2005.	macrogol/elektrolyten of lactulosestroop (zodanig combineren met sennoside siroop)	1-2 sachets of 10-20 mg granulaat/dag 1-2x/dag 15-30 ml
CBO-richtlijn 'Pijn bij kanker'.	macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide of lactulose, zodanig gecombineerd met een contact laxans (senna of bisacodyl).	
Landelijke richtlijn 'Obstipatie',	1. macrogol/elektrolyten of magnesiumoxide 2. lactitol of lactulose 3. combinatie van 1 of 2 met bisacodyl of sennosiden 3. Bij therapieresistente obstipatie bij morfinegebruik, overwegen over te gaan op fentanyl transdermaal of een ander opioïd.	1-2 sachets/dag 3x/dag 500-1000 mg 1-2x/dag 20-30 ml 1-2x/dag 15-30 ml 10-20 mg voor de nacht 10-20 ml

Tabel 2.: Nieuw onderzoek met oxycodon/naloxon t.a.v. de obstipatie

Studie, duur	Interventie	N	Primair eindpunt	p-waarde
Studie OXN3006, Löwenstein, 2009, 12 weken	oxycodon/naloxon 20/10 - 50/25mg/d [‡] oxycodon 20-50 mg/d [‡]	130 135	<i>Gemiddelde BFI-score na 4 weken behandeling</i> 41 (baseline 67) 53 (baseline 64)	p < 0,0001*

[‡] Gemiddelde gebruikte dagdoses oxycodon: 72 mg in de combinatie, 74 mg als monotherapie

* Verschil over de 1^e 4 weken: -14,9 [95% CI: -17,9 tot -11,9], p < 0,0001 t.o.v. monotherapie; een vermindering van ≥ 12

4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens

De CFH meent dat het onderzoek van Löwenstein en de meta-analyse de indruk bevestigen dat bij gebruik van de combinatie oxycodon/naloxon minder laxantia nodig zijn vergeleken met oxycodon. Vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens kan er geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime. De commissie blijft bij haar oordeel dat er onvoldoende gegevens zijn om te oordelen of Targinact een therapeutische meer of gelijkwaardige heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.

5. Eindconclusie

De commissie blijft dan ook bij haar oordeel dat oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®) een therapeutische minderwaarde heeft bij ernstige pijn ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime. Gezien de prijsaanpassing zal de laatste zin "De combinatie oxycodon/naloxon is duurder dan oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime." worden doorgehaald.

6. Literatuur

- Zie Farmacotherapeutisch rapport oxycodon naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®). Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 09/12, 27 april 2009. + de literatuurreferenties uit dit rapport.
- Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Informa UK, Expert Opin. Pharmacother 2009; 10: 531-43.
- Clinical study report OXN9001: A meta-analysis combining the two randomized, double-blind, parallel group studies OXN3001 and OXN2006 to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets versus oxycodone prolonged-release tablets in subjects with moderate to severe chronic pain. 13 mar 2008.
- BfAM. RMS Day 207. Final Assessment Report. Overview. Targin 5/,2,5, 10/5, 20/10, 40/20 mg prolonged release tablets. DE/H?1612?01-04 DC. 25-04-2009.
- Integrale kankercentra. Palliatieve zorg: Landelijke richtlijn Pijn (herziene versie, oktober 2008). Geraadpleegd in februari 2009 via www.ikcnet.nl en www.pallialine.nl
- NHG. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding (herziene versie, oktober 2007). Geraadpleegd via <http://nhg.artsenet.nl>
- Graeff de A, Krol RJA. Landelijke richtlijn obstipatie. Versie 1.1. 12-01-2006. <http://www.pallialine.nl>.
- CBO Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. Utrecht 2007. www.cbo.nl

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

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. Van der Graaff