



College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon
M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2013134121

Datum 7 november 2013
Betreft GVS rapport 13/18: tapentadol (Palexia®)

Onze referentie
2013134121

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 9 april 2013 (Farma-3161538) heeft u het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel tapentadol (Palexia Retard®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en het GVS rapport die als bijlage zijn toegevoegd.

Tapentadol is beschikbaar in de vorm van tabletten met verlengde afgifte (Retard) 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg en 250 mg. Het wordt toegediend in tweemaal daagse dosering afhankelijk van de individuele instelling met een maximum van 500 mg per dag. Het is een opioïde analgeticum met mu-opioïdagonistische en bijkomende noradrenaline-heropnameremmende eigenschappen, dat is geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.

De WAR concludeert dat bij de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica behandeld kan worden, tapentadol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van morfine en oxycodon. Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat tapentadol tabletten met verlengde afgifte (Palexia Retard®) onderling vervangbaar is met morfine oraal en oxycodon CR ('controlled release'). Deze zijn opgenomen op bijlage 1AZ van het GVS in het cluster 0N02AAAO.

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat tapentadol kan worden toegevoegd aan het bovengenoemde cluster op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 400 mg worden gehanteerd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 13/18 tapentadol (Palexia®)

Datum	07 november 2013
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer 2013134302

Afdeling Pakket

Uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Voorstel fabrikant—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
3	Therapeutische waardebeoordeling—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde beoordeling—9
3.2	Conclusie therapeutische waarde—9
4	Beoordeling doelmatigheid—11
4.1	Beoordeling doelmatigheid—11
4.2	Conclusie beoordeling doelmatigheid—11
5	Kostenconsequentieraming—13
5.1	Beoordeling kostenconsequentieraming—13
5.2	Conclusie kostenconsequentieraming—13
6	Conclusie—15

1 Inleiding

In de brief van 9 april 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over tapentadol (Palexia Retard)®.

1.1 **Voorstel fabrikant** Opname in het GVS op Bijlage 1B

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Tapentadol tabletten met verlengde afgifte voor orale toediening

“Palexia Retard® is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.”

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. Oxycodon oraal en morfine oraal zijn geclusterd op bijlage 1A (0N02AAAO), fentanyl pleister (diverse merknamen) is opgenomen in een apart cluster (0N02ABADP). In de Nederlandse behandelrichtlijnen heeft morfine oraal de voorkeur.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksortig indicatiegebied

Morfine is onder andere geregistreerd voor ‘Chronische hevige pijn, met name in het terminale stadium van een ziekte.’(hoofdindicatie). Fentanyl pleister is geregistreerd voor: Pleister: hevige chronische pijn bij volwassenen en kinderen vanaf twee jaar, waarbij opioïden vereist zijn; vooral indien gangbare behandeling op bezwaren stuit, zoals bij slikklachten en gastro-intestinale problemen.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig met dat van morfine oraal en fentanyl pleister.

Gelijke toedieningsweg

Tapentadol en morfine (oraal) worden oraal toegediend. Fentanyl pleister wordt als transdermale pleister toegediend.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijksoortig met die van morfine oraal en fentanyl pleister.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Tapentadol is geregistreerd voor toepassing bij volwassenen. Gezien de geregistreerde (hoofd-) indicatie van morfine oraal is ook morfine oraal bestemd voor toepassing bij volwassenen.

Conclusie: Tapentadol en morfine oraal zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Voor ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden, wordt een stapsgewijze behandeling aanbevolen. Voor tapentadol zijn alleen onderzoeksgegevens beschikbaar voor behandeling van pijn bij niet-maligne ziekten. De Farmacotherapeutische richtlijn Medicamenteuze pijnbestrijding van het NHG geeft voor ‘Pijn door benigne oorzaak’ de volgende aanbeveling in stap 3 ‘overstappen op of toevoegen van opioïd’. Na falen van eerdere stappen (waaronder toevoegen van tramadol aan NSAID’s en/of paracetamol): Oraal morfine (1-2 dd 10-30 mg retard, bij leeftijd > 70 jaar of lichaamsgewicht < 50 kg 2 dd 10 mg retard) of anders met transdermaal fentanyl (pleister 12 microg/uur, na 3 dagen vervangen).³

Tapentadol is niet rechtstreeks vergeleken met morfine of vergelijkbaar effectieve producten, zoals oxycodon. Behandeling gedurende 15 weken met tapentadol in individueel getitreerde dosis leidde bij patiënten met ernstige chronische pijn op basis van knie-artrose, lage rugpijn en diabetische neuropathie, tot reducties in pijnscores van vergelijkbare grootte als die met oxycodon controlled release tabletten. De bijwerkingen van tapentadol komen overeen met de bijwerkingen van de opioïden als klasse. Een directe vergelijking met morfine, het eerste keus- opioïd voor de geregistreerde indicatie, is niet beschikbaar. De ervaring met tapentadol en oxycodon is voldoende, die met morfine oraal is ruim. De toepasbaarheid van tapentadol wordt in ongeveer dezelfde mate beperkt door contra-indicaties en uitgebreide waarschuwingen/voorzorgen als die van morfine en vergelijkbare preparaten. Tapentadol, oxycodon CR en morfine worden oraal toegediend. Van morfine is naast gewone tabletten en tabletten met vertraagde afgifte een afleveringsvorm als drank beschikbaar, voor tapentadol niet.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen tapentadol PR, morfine oraal en oxycodon CR.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Tapentadol is onderling vervangbaar met morfine oraal en oxycodon CR vanwege een gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg, bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie en geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Op grond van bovenstaande kan tapentadol worden geplaatst op bijlage 1A.

3 Therapeutische waardebepaling

3.1 Beoordeling therapeutische waarde bepaling Nvt

3.2 Conclusie therapeutische waarde Nvt

4 Beoordeling doelmatigheid

4.1 **Beoordeling doelmatigheid** Nvt

4.2 **Conclusie beoordeling doelmatigheid** Nvt

5 Kostenconsequentieraming

5.1 **Beoordeling kostenconsequentieraming** Nvt

5.2 **Conclusie kostenconsequentieraming** Nvt

6 Conclusie

Tapentadol komt in aanmerking voor opname op bijlage 1A van het GVS in een cluster met morfine oraal en oxycodon CR met een standaarddosis van 0,4 g op basis van de DDD van tapentadol oraal (0,4 g).

Farmacotherapeutisch rapport tapentadol (Palexia Retard®) bij de indicatie 'ernstige chronische pijn'

Tapentadol [tabletten met verlengde afgifte voor oraal gebruik]

Geregistreerde indicatie. "Palexia Retard® is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden."

Dosering. 50-250 mg 2 dd afhankelijk van individuele instelling. Max. dagdosering 500 mg.

Werkingsmechanisme. Tapentadol is een krachtig analgeticum met mu-opioïdagonistische en bijkomende noradrenaline-heropnameremmende eigenschappen. Tapentadol oefent zijn analgetische effecten uit zonder farmacologisch actieve metaboliet.

Bijzonderheden. Tapentadol is decentraal geregistreerd. Tapentadol valt in Nederland onder de Opiumwet.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Behandeling gedurende 15 weken met tapentadol in individueel getitreerde dosis leidde bij patiënten met veelal ernstige chronische pijn op basis van knie-artrose, lage rugpijn en diabetische neuropathie, tot reducties in pijnscores van vergelijkbare grootte als die met oxycodon controlled release tabletten. Beperkingen waren o.a. de placebo-gecontroleerde opzet in plaats van een directe vergelijking met morfine of oxycodon en staken van onderzoeksdeelname door 33-53% van de onderzochte patiënten.

Ongunstige effecten. Het type bijwerkingen dat optreedt met tapentadol komt overeen met de bijwerkingen van de opioïden als klasse. Er is onvoldoende onderbouwing voor een klinisch relevant verschil in incidentie van bijwerkingen van tapentadol ten opzichte van morfine of oxycodon.

Ervaring. De ervaring met tapentadol en oxycodon is voldoende, die met morfine is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van tapentadol wordt in ongeveer dezelfde mate beperkt door contra-indicaties en uitgebreide waarschuwingen/voorzorgen als die van morfine, oxycodon en vergelijkbare preparaten.

Gebruiksgemak. Tapentadol, oxycodon en morfine worden oraal toegediend. Morfine is behalve als tablet ook in andere afleveringsvormen beschikbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica behandeld kan worden, heeft tapentadol een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van morfine en oxycodon.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.¹⁻⁵ Uit beschadigd weefsel komen neurotransmitters en andere chemische mediators vrij die de pijnreceptoren stimuleren of remmen. Vaak zal behandeling van de onderliggende aandoening de pijn doen verdwijnen. Als causale behandeling niet mogelijk is, kan symptomatische pijnbestrijding nodig zijn om het ziektebeloop draaglijk te maken. De wijze van pijnbestrijding is afhankelijk van de oorzaak en de intensiteit van de pijn, en van de soort, waarbij het onderscheid tussen nociceptieve en neuropathische pijn van belang is. Nociceptieve pijn (somatisch, visceraal) wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging (ook tengevolge van drukverhoging, rek, ontstekingsproces en/of ischemie). Hierbij spelen prostaglandines een belangrijke rol. De pijn is meestal goed behandelbaar met paracetamol, prostaglandine-synthetaseremmers of opioïden. Neuropathische pijn treedt op na een beschadiging van het perifere en/of centrale zenuwstelsel. Deze pijn wordt vooral behandeld met antidepressiva en anti-epileptica. Paracetamol, prostaglandinesynthetaseremmers en opioïden zijn hier minder effectief.

Symptomen.¹⁻⁵ Tapentadol is vooral onderzocht bij patiënten met artrose van de knie en patiënten met lage rugpijn. Onderdeel van de classificatiecriteria voor knie-artrose van het American College of Rheumatology (ACR) is de aanwezigheid van pijn in de knie gedurende de meeste dagen van de afgelopen maand. Daarnaast moet er sprake zijn van ten minste drie van de volgende zes kenmerken: leeftijd ≥ 50 jaar, stijfheid minder dan 30 minuten, crepiteren, pijn bij palpatie van het bot, vervorming van het bot en geen warmte bij palpatie. Deze criteria zijn niet bedoeld als diagnostische criteria voor de individuele patiënt, maar dienen voor uniforme beschrijving van patiëntpopulaties.^{6,7} Onder specifieke lagerugpijn wordt rugpijn verstaan in het gebied tussen de onderste ribben en de bilplooien, waarbij geen specifieke lichamelijke oorzaak aanwijsbaar is.¹

Prevalentie/incidentie. Volgens gegevens van het RIVM hadden op 1 januari 2007 in Nederland 240.000 mannen en 417.000 vrouwen artrose. Dit komt overeen met 29,7 per 1.000 mannen en 50,4 per 1.000 vrouwen. Alle soorten (heupartrose, knieartrose en overige perifere artrose) komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Knieartrose komt het vaakst voor (prevalentie 14,3 per 1.000 mannen en 23,8 per 1.000 vrouwen). Het aantal mensen met artrose neemt toe met de leeftijd ongeacht welk gewricht is aangedaan.⁸ De incidentie van artrose in 2007 is geschat op 4,3 per 1.000 mannen en 8,4 per 1.000 vrouwen.⁹

Ernst. Ernstige chronische pijn kan zowel gaan om ernstige aanhoudende niet-kankerpijn als om pijn bij maligne aandoeningen. Ernstige pijn wordt gedefinieerd als een score van minimaal 6 op de zg. Numerical Rating Scale.^{10,11} Op deze discrete 11-puntsschaal geeft de patiënt zelf een geheel getal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn).

Behandeling. Bij niet-maligne pijn vormen opioïden geen eerstelijnsbehandeling, maar zijn ze een mogelijk onderdeel van de pijnbehandeling. De Farmacotherapeutische richtlijn Medicamenteuze pijnbestrijding van het NHG geeft voor 'Pijn door benigne oorzaak' de volgende aanbeveling in stap 3 'overstappen op of toevoegen van opioïd'. Na falen van eerdere stappen: Oraal morfine (1-2 dd 10-30 mg retard, bij leeftijd > 70 jaar of lichaamsgewicht < 50 kg 2 dd 10 mg retard) of anders met transdermaal fentanyl (pleister 12 microg/uur, na 3 dagen vervangen).³ Bij pijn door maligne oorzaak, bij heftige of instabiele pijn en bij een sterk gestoorde leverfunctie en bij nierinsufficiëntie gelden aangepaste doseerschema's en bij nierinsufficiëntie daarnaast een voorkeur voor fentanyl.

Andere orale opioïden dan morfine oraal of fentanyl pleister, zoals oxycodon, zijn dus niet eerste keus. Voor oxycodon zijn er aanwijzingen dat vaker aanvullende medicatie nodig kan zijn.⁵ In de meeste richtlijnen wordt echter geen voorkeur uitgesproken tussen de sterkwerkende opioïden, zoals morfine, oxycodon of hydromorfon.⁴ Wel heeft de orale toedieningsweg de voorkeur bij chronische ernstige pijn.⁴ Of hydromorfon van voordeel is boven de andere alternatieven is niet onderzocht. Ook oromucosaal buprenorfine, dat in Nederland alleen geregistreerd is voor postoperatieve pijn, wordt off label toegepast bij chronische hevige pijn en dan vaak in combinatie met andere analgetica.

In de richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose (initiatief: Nederlandse Orthopaedische Vereniging) worden opioïden in het geheel niet genoemd, met uitzondering van tramadol als laatste farmacotherapeutische optie.⁷

Bij kankerpijn wordt de WHO-pijnladder aangehouden. Hierin is stap 1: Paracetamol + NSAID, Stap 2: Stap 1 + zwak opioïd (in de oorspronkelijke WHO-pijnladder codeïne; later ook tramadol), en Stap 3: Stap 1 + sterk opioïd (bv. morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon). Als een analgeticum uit stap 1 voldoende lang, in de optimale dosis en frequentie en via de juiste toedieningsweg gegeven is en desondanks onvoldoende effect heeft op de pijnklachten, moet worden overgegaan naar de volgende fase. De waarde van stap 2 is bij patiënten met kanker overstreden, omdat zwakke opioïden bij de benodigde dosering dezelfde bijwerkingen hebben als sterke opioïden en de meerwaarde van deze tussenstap tussen paracetamol en opioïden niet is bewezen. Zo wordt o.a. in de Landelijke Oncoline richtlijn Pijn stap 2 van de WHO-ladder overgeslagen.⁴ Bij niet maligne pijn ligt dit mogelijk anders: tramadol heeft in de Nederlandse richtlijnen een plaats vóór sterk werkende opioïden.^{3-5,7} Indien na verloop van tijd de dosering van een opioïd relatief snel moet worden verhoogd, dient wijziging van het opioïd (opioïdrotatie) te worden overwogen. *Opioïdrotatie* is het vervangen van het ene opioïd door een ander bij patiënten die ofwel teveel pijn hebben ondanks optimale dosering van het opioïd ofwel te veel belastende bijwerkingen ervaren. Voor langdurige behandeling van chronische hevige pijn heeft de orale of transdermale toedieningsweg de voorkeur en worden van de langwerkende opioïde preparaten (morfine, fentanyl, oxycodon en oxymorfon) morfine retard en fentanylpleisters aangemerkt als eerste keuspreparaten. Omdat het enige tijd duurt voordat het gewenste effect wordt bereikt, wordt meestal ingesteld met een kortwerkend preparaat dat tevens gebruikt kan worden als doorbraakmedicatie. De werkzaamheid van deze sterk werkende opioïden wordt in equipotente doseringen in het algemeen als vergelijkbaar beschouwd.¹² Bij pijn door diabetische neuropathie is er een aantal behandelopties, zoals antidepressiva en anti-epileptica. In de CBO-richtlijn Polyneuropathie (op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie) wordt een voorkeur aangegeven aan amitriptyline boven gabapentine. Ook opioïden (oxycodon, tramadol) zijn bewezen effectief. Een beperking is de verdraagbaarheid van opioïden.¹³

Opioïdgeïnduceerde obstipatie

Gebruik van opioïden gaat veelal gepaard met bijwerkingen die zodanig ernstig kunnen zijn dat adequate pijnstilling niet kan worden bereikt.^{5,14} Een voorbeeld van een dergelijke bijwerking is die op het maag-darmkanaal die gepaard gaat met misselijkheid, braken, gastro-oesofageale reflux, buikpijn, accumulatie van gassen en retentie van feces in het colon en incomplete defecatie. Een ernstige vorm hiervan kan leiden tot fecale impactie met paradoxale diarree en incontinentie, pseudo-obstructie met anorexie, urineretentie met overloopincontinentie, en verwardheid.¹⁴ De bijwerkingen op het maag-darmkanaal zijn in de normale therapeutische doseringen het gevolg van stimulatie van vooral perifere mu-receptoren, die vóórkomen in de plexus myentericus en de plexus submucosus in de darmwand. Gezien de ernst van opioïdgeïnduceerde obstipatie en de voor de patiënt belastende therapie ervan, is het van belang het optreden van obstipatie te voorkómen. De preventie bestaat uit niet-medicamenteuze behandeling (zoals indien mogelijk aanpassing van voedsel- en vochtinname en voldoende beweging) en medicamenteuze behandeling.⁴ Wat betreft de medicamenteuze therapie is een optimaal laxansschema van groot belang. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd. Een combinatie van een contactlaxans en een laxans dat de ontlasting zachter maakt wordt alleen geadviseerd bij onvoldoende werkzaamheid van een enkel preparaat. De NHG-standaard 'M94 Obstipatie' (2010) raadt als eerste stap preventie lactulose of macrogol aan, in de volgende algemene richtlijnen¹⁵:

- Lactulosestroop 670 mg/ml: 15-45 ml of 12-30 g poeder in 1-2 doses.
- Macrogol zonder elektrolyten: ≥ 8 jaar 1-2 sachets 10 g per dag; macrogol met elektrolyten: afhankelijk van fabrikant 1-4 sachets per dag (≥ 11 jaar 1-2 sachets).
- Fecale impactie: 8 sachets (van 13 g) per dag, innemen binnen 6 uur, gedurende maximaal 3 dagen (bij verminderde cardiovasculaire functie maximaal 2 sachets per uur) of rectale medicatie.
- Overweeg ook rectale medicatie indien na 3 dagen orale therapie bij ernstige klachten geen defecatie heeft plaatsgevonden.

Ook vermeldt de NHG-standaard: 'Als een medicament de obstipatie lijkt te veroorzaken, dan moet in de eerste plaats worden beoordeeld of het betreffende middel kan worden gestaakt dan wel een ander middel kan worden voorgeschreven.'¹⁵ De Standaard adviseert ook om vanaf de start van gebruik van een opioïd preventief een laxans toe te voegen: 'Een opioïd moet zelfs altijd samen met een laxans worden gestart. Ook voor deze indicatie zijn lactulose of macrogol eerste keus', zie noot 28 bij de NHG-standaard. Ook volgens de Farmacotherapeutische richtlijn 'Pijnbestrijding' van het NHG dienen profylactisch laxantia te worden voorgeschreven. De farmacotherapeutische richtlijn 'Pijnbestrijding stelt expliciet 'Voorkóm obstipatie door vanaf de start van het opioïde een mild laxans toe te voegen zoals 1-2 dd 15-30 mg lactulosestroop (zo nodig te combineren met sennosidesiroop), 10-20 g granulaat of 1-2 sachets macrogol/elektrolyten per dag in water opgelost.' De Richtlijn Pijn van Integraal Kankercentrum Nederland stelt: 'Obstipatie treedt op bij 40-70% van de patiënten. Laxeer daarom op het moment dat de patiënt met opioïden begint.'⁴ Daarnaast moet er zorg zijn voldoende hydratatie.⁴

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

In de registratie-onderzoeken is tapentadol onderzocht bij ernstige chronische pijn door benigne oorzaken. Conform de richtlijnen moet tapentadol dan vergeleken worden met oraal morfine retard (1-2 dd 1030 mg retard, bij leeftijd > 70 jaar of lichaamsgewicht < 50 kg 2 dd 10 mg retard) of anders met transdermaal fentanyl (pleister 12 microg/uur, na 3 dagen vervangen).³ Bij pijnbestrijding in het kader van de palliatieve behandeling van kanker worden fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon genoemd als een gebruikelijke alternatieven voor morfine, na falen van de eerste twee stappen in de WHO-pijnladder.⁴ In een Cochrane review artikel met 10 dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken bij 2.268 patiënten met heup- of knie-artrose werden geen significante verschillen in effectiviteit op pijnscores en functionele uitkomsten gevonden tussen o.a. oraal oxycodon, oraal morfine en transdermaal fentanyl.¹⁶ Op grond hiervan is het aannemelijk dat oraal oxycodon een acceptabel alternatief is voor morfine als actieve comparator in de registratie-onderzoeken met tapentadol. De behandeling met een opioïd moet samen gaan met niet-medicamenteuze preventie of behandeling van obstipatie en daarnaast een optimaal laxansschema. Zodra een patiënt opioïden gebruikt, is laxeren obligaats.⁴ Als opties voor een optimaal laxansschema gelden volgens de Nederlandse richtlijnen^{4,15} onder andere lactulosestroop en macrogol.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier¹⁷, het PAR (Public Assessment Report)¹¹ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 23 april 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: paxia, tapentadol, oxycodon(e), pain, analgesic. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten aantal	kenmerken	interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	stat. analyse (ITT/PP), Kans op bias, toelichting
Afilalo 2010 ¹⁸ 'KF11'	gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend onderzoek (A2)	1.030	kníe-artrose volgens criteria ACR; leeftijd ≥ 40 jaar; gewrichtspijn waarvoor ≥ 3 maanden analgetica (non-opioïde of opioïde in een dosis-equivalent van ≤160 mg/dag oraal morfine);	tapentadol (n=344) versus oxycodon (n=342) versus placebo (n=337)	titratie 3 weken, onderhoud met gecontroleerde dosis-aanpassing 12 weken	primair: NRS score, secundair: PGIC, WOMAC, SF-36, bijwerkingen † incl. PAC-SYM, COWS, SOWS, EQ-5D	PP analyse: n=1.023. Van de 1.030 gerandomiseerde deelnemers maakten er 502 (49%) het onderzoek af.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

			<i>patiënten</i>				
			gem. lichaams-gewicht: 97 kg; gem. BMI: 34 kg/m ² ; ernstige pijn**: 84% van de patiënten				
PAR 2012 ¹¹ 'KF12'	gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend onderzoek (?)	986*	knie-artrose; aantal met ernstige pijn**: onbekend	tapentadol versus oxycodon	titratie 3 weken, onderhoud met gecontroleerde dosis-aanpassing 12 weken	primair: NRS score, secundair: PGIC, WOMAC, SF-36, bijwerkingen, EQ-5D	zeer summier beschreven, kwaliteit kan niet beoordeeld worden
Buynak 2010 ¹⁹ 'KF23'	gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend onderzoek (A2)	981	chronische lage rugpijn; gem. leeftijd 50 jaar, gem. BMI 32 kg/m ² ; ernstige pijn**: 88%	tapentadol (n=315) versus oxycodon (n=326) versus placebo (317)	titratie 3 weken, onderhoud met gecontroleerde dosis-aanpassing 12 weken	primair: NRS score, secundair: PGIC, BPI, SF-36, bijwerkingen, EQ-5D	Populatie die medicatie ontving: n=958. Hiervan maakten 451 (47%) het onderzoek af.
Schwartz 2010 ²⁰ 'KF36'	gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend onderzoek (A2) voorafgegaan door open-label fase (C)	dubbel-blinde vergelijking: n=395, open-label fase: n=196 totaal 589	diabetische perifere neuropathie; ernstige pijn*: resp. 11% (tapentadol), 12% (placebo) en 79% (open-label fase); voorafgaand opioïd gebruik: 66-67%; HbA1c in laatste 3 maanden ≤11%; gem. BMI 35 kg/m ² (alle groepen); gem. lichaams-gewicht 100-102 kg	tapentadol (n=196) vs. placebo (n=199); tapentadol in open-label cohort (n=196)	titratie 3 weken, dubbelblinde onderhouds-behandeling 12 weken	primair: NRS score, secundair: BPI, SF-36, EQ-5D; gegevens over bijwerkingen voor totale groep	geen vergelijking met standaardtherapie; per-protocol analyse (n=389); van de 395 patiënten maakte 264 (67%) het onderzoek af; in de richtlijnen worden opioïden bij neuropathische pijn niet aanbevolen
Wild 2010 ²¹ 'KF24'	gerandomiseerd open-label (B)	1.121	artrose van heup of knie of lage rugpijn; ernstige pijn**:	tapentadol versus oxycodon	1 week titratie, onderhoud met gecontroleerde dosis-aanpassing (110-250 mg) 52 weken	primair: bijwerkingen † (incl. PAC-SYM, COWS, SOWS, laboratorium-onderzoeken en ECGs), secundair: NRS, PGIC	van de 1.121 gerandomiseerde patiënten (1.117 ontving studiemedicatie) maakte 491 (44%) het onderzoek af.
Lange 2010 ²²	overzichts-artikel met meta-analyse (?)	2.968	knie-artrose en lage rugpijn	tapentadol versus oxycodon	titratie 3 weken, onderhoud met gecontroleerde dosis-aanpassing 12 weken	primair: gastro-intestinale bijwerkingen #, secundair: NRS	vooraf geplande meta-analyse van Afilalo 2010 ¹⁸ , PAR 2012 ¹¹ (KF12) en Buynak 2010 ¹⁹ ; als de gastro-intestinale verdraagbaarheid van tapentadol superieur was bevonden t.o.v. oxycodon volgde non-inferioriteit-analyse van de effectiviteit

tapentadol: tapentadol (PR) 'prolonged release' (tablet met verlengde afgifte), 100-250 mg 2 dd tenzij anders aangegeven
oxycodon: oxycodon (CR) 'controlled- release' tablet (tablet met verlengde afgifte) 20-50 mg 2dd
ACR criteria: criteria van het American College of Rheumatology voor artrose van de knie⁶
BMI: body mass index

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>patiënten</i>	
NRS pijnscore: Numerical Rating Scale (door de patiënt aangegeven pijnscore met een heel getal op een 11-puntsschaal van 0 tot 10 waarbij 0=geen pijn en 10= ergst denkbare pijn)	
PGIC: Patient Global Impression of Change	
WOMAC: Western Ontario McMaster Questionnaire	
BPI: Brief Pain Inventory	
SF-36: Short Form-36	
EQ-5D: EuroQuality of Life-5 Dimensions.	
SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale ²³ , een schaal voor ontweningsverschijnselen bij staken van behandeling met opioïden	
* Het aantal deelnemers wordt alleen genoemd in het dossier van de aanvrager. Resultaten van dit onderzoek zijn verder niet gepubliceerd.	
** Ernstige pijn gedefinieerd als een score van 6 of hoger op de NRS.	
† Bijwerkingen werden gemonitord tijdens het onderzoek en 10-14 dagen na de laatste toediening van studiemedicatie, treatment-emergent adverse events (TEAE's) waren die bijwerkingen die optraden tussen start van de studie en ≤3dagen na staken van studiemedicatie; bij aanvang en einde van studiemedicatie werd de PAC-SYM afgenomen. De COWS werd afgenomen bij het vervolfbezoek na staken van de studiemedicatie bij alle patiënten die voortijdig deelname aan het onderzoek stopten en bij hen die niet aan de open-label extensiefase van het onderzoek deelnamen. De SOWS werd ook afgenomen na staken van de behandeling bij Engels-sprekende onderzoeksdeelnemers in de Verenigde Staten. PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation Symptoms, een patiënt-gerapporteerde vragenlijst van 12 items die de ernst van obstipatie-gerelateerde symptomen meet tijdens een periode van 2 weken waarin de patiënt opioïden vanwege chronische pijn gebruikt. De PAC-SYM omvat drie subschalen (ontlasting, buiksymptomen en rectumsymptomen) met respons op een 5-puntsschaal. ²⁴	
COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale, een door de arts afgenomen 11-puntsschaal die diverse aspecten van opioïd onthouding evalueert	

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
PAR 2012 ¹¹ 'KF39'	niet vergeleken met standaardbehandeling (behandeling met tapentadol 'prolonged release' ten opzichte van tapentadol 'prolonged release' met toevoeging van tapentadol 'immediate release' in een 2x2 cross-over opzet); zeer summier beschreven (aantal onderzochte patiënten en uitkomsten niet vermeld)
Steigerwald 2012a ²⁵ 'KF44'	niet vergeleken met standaardbehandeling (behandeling met tapentadol 'prolonged release' al dan niet met toevoeging van tapentadol 'immediate release'); niet-vergelijkend cohort (bewijsklasse C)
Steigerwald 2012b 'KF58'	niet vergeleken met standaardbehandeling (behandeling met tapentadol 'prolonged release' 500 mg/dag werd vergeleken met tapentadol 'prolonged release' 300 mg/dag + pregabaline 300 mg/dag), resultaten niet in peer-reviewed vorm beschikbaar
Schwittay 2013 ²⁶	niet vergeleken met standaardbehandeling; niet-vergelijkend cohort-onderzoek naar toepassing tapentadol in de dagelijkse praktijk (bewijsklasse C)
Taylor 2013 ²⁷ Riemsma 2011 ²⁸	verhalend overzichts-artikel van al genoemde onderzoeken meta-analyse mist enkele belangrijke fase III onderzoeken (o.a. Afilalo 2010 ¹⁸) en bevat fase II onderzoeken, geen directe vergelijking met standaardbehandeling (wel netwerk-meta-analyse)

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Decentralised Procedure. Public Assessment Report Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Yantil retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Tapentadol. DE/H/2020-2021/004-008/DC	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM (Bonn)
Farmacotherapeutische richtlijn Medicamenteuze pijnbestrijding ³	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
NHG-standaard M94 Obstipatie ¹⁵	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
NHG-standaard M54 Aspecifieke lagerugpijn (Eerste herziening) ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
NHG-standaard M67 Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. ⁷	o.a. Nederlandse Orthopaedische Vereniging, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht. Met ondersteuning van Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Ketenzorgrichtlijn aspecifieke lage rugklachten ^{2,2,4,5}	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Richtlijn Polyneuropathie ¹³	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Pijn bij kanker. Landelijke richtlijn Versie 1.0 ⁴	Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker, Integraal Kankercentrum Nederland

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van tapentadol is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De NRS score (numerical rating scale) is naast de Visual Analogue Scale (VAS) de meest gebruikelijke maat voor nociceptieve en neuropathische pijn.¹⁰ De patiënt geeft een heel getal op een schaal van 0-10 waarbij een score <4 staat voor milde pijn, 4-6 voor matige pijn en ≥6 voor ernstige pijn. Uit een meta-analyse van 10 onderzoeken bij 2.724 patiënten die behandeld waren met pregabaline of placebo bleek dat een afname van ongeveer twee punten op de NRS en ook een afname met ongeveer 30% op de NRS overeenkwam met de door de patiënt aangegeven 'global assessment' categorieën 'much improved' ('sterk verbeterd') en 'very much improved' ('zeer sterk verbeterd').²⁹ Naast pijnscores zijn diverse maten voor de kwaliteit van leven onderzocht. De belangrijkste zijn de EQ-5D en de SF-36. Uitkomstmaten voor specifieke bijwerkingen worden onder 4. Ongunstige effecten toegelicht.

Evidentie. De effectiviteit van tapentadol is in drie gepubliceerde fase III onderzoeken van voldoende kwaliteit vergeleken met oxycodon 'controlled release' tabletten en met placebo. Dit betrof de gerandomiseerde dubbelblinde vergelijkende onderzoeken van Afilalo et al., 2010 (KF11), Buynak et al., 2010 (KF23) en Schwartz et al., 2010 (KF36). De belangrijkste kenmerken van deze onderzoeken worden samengevat in tabel 1, de resultaten in tabel 4.

In deze onderzoeken werd na screening van potentiële onderzoeksdeelnemers een wash-out periode van 5-7 dagen gehanteerd om de invloed van voorafgaande pijnmedicatie op de uitkomsten van het onderzoek te minimaliseren. In een initiële periode van drie weken na randomisatie werd de benodigde dosis dubbelblinde studiemedicatie getitreerd. In de daaropvolgende 12 weken werd de dosis zoveel mogelijk constant gehouden.

In de drie onderzoeken maakte een groot deel van de gerandomiseerde patiënten de dubbelblinde onderhoudsbehandeling niet af (in de groep met tapentadol: 43%, met oxycodon: 65% en met placebo: 39%, zie tabel 4). Frequente oorzaken voor het voortijdig verlaten van het onderzoek waren keuze van de patiënt, 'lost to follow-up', bijwerkingen, onvoldoende effectiviteit en 'study drug non-compliant'. De onderzoekers hebben ondanks de ontbrekende gegevens hun conclusies gebaseerd op alle patiënten die direct na randomisatie medicatie ontvingen. Daarbij zijn zg. imputatietechnieken gebruikt zoals de Last Observation Carried Forward methode (invullen van ontbrekende gegevens op basis van de bekende gegevens).

In deze onderzoeken werden patiënten met respectievelijk artrose van de knie, lage rugpijn en diabetische neuropathie na een screenings-periode en een wash-out-periode gerandomiseerd naar tapentadol, oxycodon of placebo. De primaire uitkomstmaat was de pijnscore NRS. Gegevens van het onderzoek 'K12' in het PAR zijn dermate summier beschreven dat de kwaliteit en uitkomsten hier niet beoordeeld kunnen worden. Het onderzoek van Wild et al., 2010²¹ ('KF24') was primair opgezet om de veiligheid en de bijwerkingen op de langere termijn (1 jaar) te onderzoeken. De effectiviteitsuitkomsten van dit onderzoek worden daarom slechts als ondersteunende gegevens gepresenteerd. Ook de uitkomsten van de meta-analyse van Lange et al., 2010²² worden hier slechts als ondersteunende gegevens gepresenteerd, want in deze meta-analyse werden eveneens primair de bijwerkingen onderzocht. Bovendien is de meta-analyse deels gebaseerd op de al vermelde onderzoeken inclusief het zeer summier beschreven onderzoek 'KF12'. In een recent overzichtartikel (Afilalo 2013 et al., Pain Physician 2013;16:27-40) van dezelfde fase III studies met tapentadol wordt meer detail gegeven over onderzoek KF12, maar een originele peer reviewed publicatie met complete beschrijving van het 'pivotal' onderzoek KF12 (met Inleiding, Methoden, Resultaten en Discussie) ontbreekt.

In de registratiestudies staakte een groot percentage patiënten de deelname aan de onderzoeken (zie tabel 4). Het aantal uitvallers was in alle groepen 40% of hoger en was in de onderzoeken KF11 en KF23 het hoogst in de oxycodon-arm (Afilalo et al., 2010). De belangrijkste redenen voor uitval waren keuze van de patiënt (patient choice), bijwerking (adverse event) en onvoldoende werkzaamheid (lack of efficacy).

In het 1 jaar durende gerandomiseerde open-label-onderzoek van Wild et al., 2010 ging behandeling met tapentadol gepaard met een daling van de NRS van 7,6 bij aanvang tot 4,4 bij de laatste meting en behandeling met oxycodon met een daling van 7,6 naar 4,5. Dit onderzoek was hoofdzakelijk opgezet om de veiligheid van tapentadol te vergelijken met die van oxycodon.²¹

Tabel 4. Gunstige effecten van tapentadol en oxycodon, bij patiënten met artrose van de knie en lage rugpijn, na 3 weken dosistitratie en 12 weken onderhoudsbehandeling in drie fase III onderzoeken

Onderzoek, kenmerk onderzochte populatie	Uitkomstmaat	tapentadol 100-250 mg 2 dd	oxycodon 20-50 mg 2 dd	placebo	
Afilalo 2010 ¹⁸ 'KF11', artrose knie	patiënten gerandomiseerd, n	344	342	337	
	patiënten die het onderzoek afmaakten, n (%)	197 (57)	121 (35)	207 (61)	
	totale dagdosis tijdens 12 weken onderhoudsbehandeling (groepsgemiddelde van individuele gemiddelden†, in mg)	350	70		
	<i>primaire uitkomstmaat</i>				
	NRS pijnscore bij week 12 van de onderhoudsbehandeling, gemiddelde (standaardfout) bij benadering‡	4,5 (0,1)	4,8 (0,1)	5,1 (0,1)	
	<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
	patiënten die een 30% reductie in NRS bereikten bij week 12 van de onderhoudsbehandeling, n (%)	148 (43)	85 (25)	121 (36)	
	patiënten die een 50% reductie in NRS bereikten bij week 12 van de onderhoudsbehandeling, n (%)	110 (32)	59 (17)	82 (24)	
	WOMAC				
	- globale score, gem. verandering (standaardfout)	-1,12 (0,054)	-1,08 (0,068)	-0,91 (0,054)	
	- subschaal pijn, gem. verandering (standaardfout)	-1,16 (0,055)	-1,05 (0,070)	-0,88 (0,055)	
	PGIC: Zelfgerapporteerde verandering in 'overall health status' van aanvang tot einde van behandeling				
	patiënten met beschikbare gegevens, n	258	200	273	
	patiënten per categorie n (%)				
	- 'very much improved'	52 (20)	27 (14)	23 (8)	
	- 'much improved'	99 (38)	67 (34)	74 (27)	
	- 'minimally improved'	54 (21)	53 (27)	64 (23)	
	- 'no change'	33 (13)	19 (10)	66 (24)	
	- 'minimally worse'	8 (3)	20 (10)	30 (11)	
	- 'much worse'	10 (4)	13 (7)	11 (4)	
	- 'very much worse'	2 (1)	1 (1)	5 (2)	
	EQ-5D: Health status index, gem. verandering van aanvang tot laatste bekende meting (standaardfout)	0,2 (0,02)	0,1 (0,02)	0,1 (0,02)	
	SF-36 Physical component summary, gem. verandering van aanvang tot laatste bekende meting	6,2	3,7	3,5	
SF-36 subschaal 'Bodily pain'					
SF-36 geestelijke component (samenvattende maat)					
Buynak 2010 ¹⁹ 'KF23' chronische lage rugpijn	n gerandomiseerd	344	342	337	
	patiënten die het onderzoek afmaakten, n (%)	166 (52)	144 (41)	152 (48)	
	n met studiemedicatie	315	326	317	
	<i>primaire uitkomstmaat</i>				
	NRS pijnscore: verandering ten opzichte van uitgangswaarde, gem. (SD)	-2,8 (2,50)*	-2,9 (2,36)*	-2,1 (2,20)	
	<i>secundaire uitkomstmaten#</i>				

	PGIC: aantal patiënten dat 'much improved' of 'very much improved' rapporteert / aantal patiënten met beschikbare gegevens (%)	131/236 (56)	126/210 (60)	80 / 245 (33)
	BPI** : toename van aanvang tot week 12 in aantal patiënten dat 'at least 50% pain relief during the past week' rapporteert / aantal patiënten met beschikbare gegevens (%)	van 77/312 (25) tot 95/126 (75)	van 67/320 (21) tot 84/105 (80)	van 73/312 (23) tot 71/119 (60)
Schwartz 2010 ²⁰	<i>n</i>	196		193
'KF36'	<i>primaire uitkomstmaat</i>			
diabetische perifere neuropathie	NRS pijnscore: verandering van aanvang tot week 12 van de onderhoudsbehandeling, least square mean (getal >0 betekent verslechtering)	0,0††		1,4
	<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
	patiënten die een 30% reductie in NRS bereikten bij week 12 van de onderhoudsbehandeling, n (%)	105 (54)‡‡		81 (42)
	patiënten die een 50% reductie in NRS bereikten bij week 12 van de onderhoudsbehandeling, n (%)	74 (38)§		53 (28)
	PGIC: aantal patiënten dat 'much improved' of 'very much improved' rapporteert / aantal patiënten met beschikbare gegevens (%)	116/180 (64) §§		68/177 (38)

Oxycodon: oxycodon CR ('controlled release') 20-50 mg/dag

NRS pijnscore: Numerical Rating Scale (door de patiënt aangegeven pijnscore met een heel getal op een 11-puntsschaal van 0 tot 10 waarbij 0=geen pijn en 10= ergst denkbare pijn)

gem. (SD): gemiddelde (standaarddeviatie)

PGIC: Patient Global Impression of Change

WOMAC: Western Ontario McMaster Questionnaire. Gerapporteerd is de gemiddelde verandering van aanvang tot week 12 van de onderhoudsbehandeling, zg. Least Squares Mean statistiek (standaardfout)

* statistische significantie tapentadol ten opzichte van oxycodon: niet getest. Ten opzichte van placebo: $P < 0,001$.

** BPI: Brief Pain Inventory. De totale score van de BPI, de Pain interference subscale score en de Pain subscale score zijn niet vergeleken tussen patiënten met tapentadol en oxycodon. Wel waren deze scores significant beter zowel bij patiënten met tapentadol als bij patiënten met oxycodon ten opzichte van patiënten met placebo.

op het moment van de laatste bekende meting tijdens studiebehandeling tenzij anders aangegeven

† Dit gemiddelde kan enigszins worden beïnvloed door incidentele sterke afwijkingen. De modale waarde is de meest voorkomende waarde in die periode. Voor patiënten die behandeld werden met tapentadol lag de modale totale dagdosis op 400 mg, voor patiënten met oxycodon op 80 mg. Patiënten in de groep met tapentadol en met oxycodon brachten resp. 95,3% ,en 94,0% van de tijd door met deze meest voorkomende dosis.

‡ De waarden moesten worden afgelezen uit een figuur. Exacte waarden zijn niet in de publicatie gemeld.

†† Least squares mean difference ten opzichte van placebo was -1,3 (95% betrouwbaarheidsinterval -1,7 to -0,9; $p < 0,001$).

Binnen de subgroep patiënten die in de titratiefase een 30% reductie in NRS bereikten en gerandomiseerd werden naar tapentadol , behield 61% (87/143) een 30% reductie in NRS tijdens de 12 weken dubbelblinde onderhoudsbehandeling. Binnen de subgroep die in de titratiefase een 30% reductie in NRS bereikten en gerandomiseerd werden naar placebo was dit 49% (74/152).

‡‡ $p=0,017$ ten opzichte van placebo

§ $p=0,028$ ten opzichte van placebo

§§ $p < 0,001$ ten opzichte van placebo

De primaire uitkomstmaat NRS score voor pijn is in deze onderzoeken telkens statistisch vergeleken ten opzichte van placebo. De primaire uitkomstmaten en de meeste secundaire uitkomstmaten verschilden significant tussen patiënten die behandeld waren met tapentadol en patiënten met placebo, in het voordeel van patiënten met tapentadol.¹⁸⁻²⁰ In de studie van Schwartz et al bij patiënten met diabetische neuropathie is geen behandelarm met oxycodon onderzocht.²⁰ In de overige onderzoeken zijn de primaire en secundaire uitkomstmaten bij patiënten met tapentadol niet statistisch getest ten opzichte van die bij patiënten met oxycodon. De uitkomsten in tabel 4 en de daarbij gegeven spreidingsmaten (standaardfout en standaarddeviatie) laten echter zien dat de NRS scores en de secundaire uitkomstmaten voor patiënten met tapentadol veel dichter bij die voor patiënten oxycodon liggen, dan bij die voor patiënten met placebo.

In de onderzoeken Afilalo et al en van Buynak et al. waren verschillen op de SF-36 en de EQ-5D ten opzichte van placebo bij patiënten met tapentadol significant groter (gunstiger). Dit gold onder andere voor de Physical component summary score en de subschalen role-physical en bodily pain van de SF-36. Bij patiënten met oxycodon waren echter, in het onderzoek van Afilalo et al de verschillen op de Physical component summary score en de subschalen Role-physical en Bodily pain niet significant verschillend ten opzichte van placebo. In het onderzoek van Buynak et al. waren deze verschillen voor patiënten met oxycodon wel significant verschillend ten opzichte van placebo. In beide onderzoeken waren er zowel bij patiënten met tapentadol als met oxycodon significante verschillen ten opzichte van placebo in de EQ-5D Health status index (samenvattende maat voor gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven).

In subgroepenanalyses is onderscheid gemaakt tussen de patiënten die bij aanvang van het onderzoek matige (NRS score 4-6) of ernstige (NRS score ≥ 6) pijn hadden. De resultaten in deze subgroepen waren niet wezenlijk verschillend.

In sensitiviteitsanalyses is onderzocht hoe de 'least squares mean'-statistiek voor (de puntschatter van) het effect van behandeling met tapentadol en ook met oxycodon ten opzichte van placebo varieert met de diverse imputatietechnieken, met 95% betrouwbaarheidsintervallen.¹⁹ Hieruit komt naar voren dat er, voor de puntschatter van het effect van tapentadol ten opzichte van placebo, weinig verschil was naar gelang de gebruikte techniek. Wel was bij de LOCF methode sprake van de sterkste mate van statistische significantie ($p < 0,001$) dan bij andere methoden (bijvoorbeeld BOCF, $p = 0,002$ en WOCF $p = 0,003$).

In een gepoolde analyse van de onderzoeken van Afilalo et al, Buynak et al en het in het PAR zeer summier beschreven onderzoek KF12 is een indirecte vergelijking gemaakt tussen tapentadol en oxycodon ten aanzien van enkele secundaire uitkomstmaten en maten voor de kwaliteit van leven.²² Uit het artikel van Afilalo et al., 2013 kan worden opgemaakt dat onderzoekopzet en uitkomstmaten van het onderzoek KF12 ('osteoarthritis study 2', $n = 987$) overeenkwamen met die van KF11 ('osteoarthritis study 1', $n = 1.023$ Afilalo et al., 2010). De resultaten van beide onderzoeken waren wel verschillend. In onderzoek KF11 is een significant sterkere reductie in pijnscores gevonden met tapentadol ten opzichte van placebo, terwijl dit verschil in onderzoek KF12 niet significant was. In het PAR worden de resultaten niet getalsmatig gepresenteerd. Het PAR beperkt zich tot de bewoording: 'Statistical separation from placebo for the primary efficacy endpoints was demonstrated in 2 of these 3 similar designed studies'.

Significant gunstigere uitkomsten werden gevonden met tapentadol ten opzichte van oxycodon voor de EQ-5D Health Status index, SF-36 fysieke en mentale samenvattende schalen en een aantal (sub)schalen waaronder fysiek functioneren, rol fysiek, lichamelijke pijn en sociaal functioneren. Ook werden significant gunstiger uitkomsten gevonden voor tapentadol dan oxycodon voor de Patients' Global Impression of Change PGIC. Het percentage dat de PGIC categorie 'very much improved' aangaf was, met tapentadol: 56,7%, en met oxycodon 49,8% in deze gepoolde analyse ($P < 0,001$).

Discussie. De beschreven dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken laten significante reducties op de pijnscore NRS zien bij behandeling met tapentadol ten opzichte van placebo. Afgezien van de effectiviteit op de pijnscore NRS is voor tapentadol ten opzichte van placebo in de registratiestudies significant betere effectiviteit aangetoond op diverse secundaire eindpunten, waaronder de subjectieve pijnschalen zoals PGIC en BPI en schalen voor gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven EQ-5D en SF-36.

Over de registratiestudies is een aantal methodologische en algemene opmerkingen te maken. Dit betreft 1) de onderzochte populatie en de beoogde toepassing in de praktijk, 2) de placebo-gecontroleerde studie-opzet, 3) de actieve comparator in de trials, 4) de gebruikte uitkomstmaten, 5) het aantal uitvallers en ontbrekende waarnemingen en 6) de gehanteerde wash-outperiode.

De onderzochte populaties, patiënten met artritis van de knie, lage rugpijn en diabetische neuropathie, zijn in principe geen goed model voor de geregistreerde indicatie. Die vereist dat behandeling met tapentadol beperkt moet blijven tot patiënten met ernstige chronische pijn. De registratieautoriteiten beschouwen artrose en lage rugpijn als modellen voor lichte tot matige pijn. De Europese en Duitse registratieautoriteiten maken daarop een uitzondering als een 'substantiële' subgroep lijdt aan ernstige pijn, gedefinieerd als een score van minimaal 6 op de zg. Numerical Rating Scale.^{10,11} Aan die eis is voldaan: meer dan 85% van de onderzochte patiënten had bij aanvang van de onderzoeken een NRS van 6 of meer. De richtlijn van de EMA dateert uit 2002. Een geactualiseerde versie wordt binnenkort verwacht. In de niet-geautoriseerde conceptversie van de nieuwe EMA-richtlijn staat: 'Clinical trials should in general include patients with at least moderate (i.e. VAS \geq 40 mm or NRS \geq 4) to severe pain as in a mild pain population a high response to placebo can be expected. Nevertheless, some patients with mild pain, in addition to moderate or severe pain, are also acceptable in clinical confirmatory trials. In this case, subgroup analyses by severity may be useful.' Ook aan deze voorlopige conceptaanbeveling is in de registratie-onderzoeken voldaan. Uit de registratiestudies is echter niet duidelijk of de onderzochte populaties overeenkomen met de groepen die volgens de richtlijnen in aanmerking komen voor behandeling met sterkwerkende opioïden. Zo is niet duidelijk of de non-farmacologische behandelingen (stap 1) gevolgd door NSAIDs en/of paracetamol (stap 2) met eventuele toevoeging van alleen tramadol (stap 3) daadwerkelijk zijn toegepast.

Het feit dat de registratiestudies zijn uitgevoerd met o.a. een placebo-arm brengt ethische dilemma's met zich mee. Voor de onderzochte indicaties is immers behandeling met actieve medicatie voorhanden en deze wordt aan de patiënten in de placebo-arm onthouden. Gezien het sterke en variabele placebo-effect beveelt EMA toch een placebo-gecontroleerde studie (of een placebo-arm) aan voor registratiestudies met opioïden. Daarbij gaat het dan wel om onderzoeken die niet gericht zijn op het aantonen van superieure effectiviteit ten opzichte van een actieve comparator.¹⁰ Van dat laatste is in de onderzoeken met tapentadol geen sprake. Superieure effectiviteit van tapentadol ten opzichte van oxycodon kan dan ook in principe niet worden ondersteund met de voorliggende fase III studies, die zich immers primair richtten op de vergelijking met placebo. Ook wordt in de richtlijn van EMA gewaarschuwd: 'If a placebo controlled design is considered unacceptable, and the aim is not to show superior efficacy, it is of major importance to consider what the expected efficacy of the comparator will be. The non-inferiority margin (delta) should be determined based on both statistical reasoning and clinical judgement.'¹⁰ De voorliggende registratie-onderzoeken zijn niet opgezet als non-inferioriteitsstudies met onderbouwing van de verwachte effectiviteit in de actieve comparator-groep. In de concept-richtlijn wordt als nadeel van non-inferioriteitsstudies met opioïden genoemd: 'A non-inferiority trial with only an active comparator is inherently susceptible to concerns over assay sensitivity.'³⁰ Het is m.a.w. in non-inferioriteitsonderzoek niet uit te sluiten dat een eventueel verschil in effectiviteit tussen tapentadol en oxycodon met de gebruikte NRS pijnscore niet wordt waargenomen. De overwegingen ten aanzien van de placebogecontroleerde opzet bij artrose en lage rugpijn worden in het PAR en de publicaties niet toegelicht.

Hoewel in de dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken KF11 (artrose van de knie), KF12 (artrose van de knie) en KF23 (lage rugpijn) een behandelarm met oxycodon oraal is meegenomen, is er geen volledige directe vergelijking uitgevoerd met tapentadol ten opzichte van de standaardbehandeling. Deze standaardtherapie kan bestaan uit oraal morfine of preparaten met vergelijkbare effectiviteit. Het lijkt aannemelijk dat oxycodon een acceptabele comparator is (zie gedeelte 2a 'Keuze vergelijkende behandeling'). De statistische analyse was echter steeds gericht op de vergelijking tussen tapentadol en placebo. Er is een gepoolde analyse waarin tapentadol indirect is vergeleken met oxycodon oraal.²² Deze was echter gebaseerd op drie onderzoeken waarvan er één dermate summier is beschreven (alleen aanduiding in een tabel) in het PAR dat de kwaliteit hiervan onmogelijk beoordeeld kan worden. Het feit dat de resultaten van dit onderzoek verder niet zijn gepubliceerd wijst zelfs op de mogelijkheid van publicatie-bias. Bovendien was de gepoolde analyse niet opgezet om primair een vergelijking te maken tussen tapentadol en oxycodon en beperkten de resultaten zich tot enkele secundaire eindpunten. Voor onderbouwing van de klinische effectiviteit van

tapentadol ten opzichte van de meest gebruikelijke therapie (morfine of eventueel fentanyl) of ook ten opzichte van oxycodon is het bewijs dus zeer beperkt.

Uit meta-analysen blijkt dat de effectiviteit van opioïden bij neuropathische pijn vergelijkbaar is aan die van tricyclische antidepressiva, gabapentine en pregabaline. Bij onderzoek naar de toepassing van tapentadol bij neuropathische pijn werd een antidepressivum of anti-epilepticum als actieve comparator bezwaarlijk geacht wegens de bijwerkingen.²⁰ De auteurs suggereren dat klassieke opioïden als tweede lijnmiddelen worden beschouwd. In de Verenigde Staten, waar het onderzoek werd uitgevoerd, zijn alleen het anti-depressivum duloxetine en het anti-epilepticum pregabaline geregistreerd voor behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Dit houdt in dat de FDA van oordeel is dat de gunstige effecten van deze middelen voldoende opwegen tegen de bijwerkingen. In de Nederlandse Farmacotherapeutische richtlijn Medicamenteuze pijnbestrijding van het NHG wordt bij neuropathische pijn amitriptyline, nortriptyline of carbamazepine aanbevolen.³ In een meta-analyse van 21 onderzoeken bij 1.437 patiënten was amitriptyline bij de aandoeningen pijnlijke diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, post-CVA neuralgie en fibromyalgie effectief bij ongeveer 38% van de behandelde patiënten ten opzichte van 16% met placebo, op basis van beperkt bewijs.³¹ Onderbouwing voor de effectiviteit van tapentadol bij pijnlijke diabetische neuropathie middels direct vergelijkend onderzoek met tricyclische antidepressiva of anti-epileptica ontbreekt.

Bij diabetische neuropathie komen in het algemeen eerst afvallen en regulatie van het bloedglucosegehalte in aanmerking. In het onderzoek van Schwartz et al lag de BMI van de onderzochte patiënten boven de 30 kg/m² en het HbA1c werd ingesteld op 11%, wat suggereert dat de glykemische controle onvolledig geslaagd was. Ongeveer 66% van de onderzochte patiënten had recent opioïden gebruikt. De publicatie vermeldt niet hoe vaak het daarbij ging om tramadol. Het is niet goed te beoordelen of deze onderzoekspopulatie patiënten met moeilijk instelbare diabetes mellitus betrof of dat onvoldoende is geprobeerd een adequate diabetische instelling te bereiken.

In overeenstemming met de EMA Note for Guidance uit 2002 is in alle registratie-studies gebruik gemaakt van de NRS pijnscore. Een geactualiseerde versie van de EMA-richtlijn wordt eind dit jaar verwacht.^{30,32} In de voorlopige, nog niet geautoriseerde versie van de nieuwe richtlijn wordt vastgehouden aan de NRS pijnscore als algemeen geaccepteerde uitkomstmaat voor registratiestudies met pijnmedicatie. Er wordt echter ook gewaarschuwd dat NRS pijnscores sterk gevoelig zijn voor placebo-effecten die tevens kunnen wisselen in de tijd. Daarom wordt in de conceptryrichtlijn aanbevolen om de hoeveelheid verstrekte rescue medicatie als eindpunt mee te nemen in het onderzoek. Dit is in de voorliggende registratiestudie niet gebeurd.

Van de onderzoeksdeelnemers maakte ongeveer 47-67% de 15 wekende durende onderzoeksperiode af, een fors percentage 'loss-to-follow-up' dus met grote kans op selectiebias. Redenen om tijdens de onderzoeksperiode niet langer aan het onderzoek deel te nemen waren 'keuze van de patiënt', 'bijwerkingen' en 'onvoldoende werkzaamheid'. Een te grote uitval maakt dat de validiteit van het onderzoek in het gedrang komt. Het is niet mogelijk om op voorhand vaste regels aan te geven, maar een percentage loss-to-follow-up van <20% wordt als vuistregel nog als acceptabel beschouwd.³³ Deze grens is hier ruimschoots overschreden. Het aantal uitvallers was groter bij de patiënten die met oxycodon werden behandeld dan bij degenen die met tapentadol werden behandeld. Dit is aanwijzing dat de selectiebias in elk geval deels ten gunste van oxycodon is opgetreden. Het enkele feit dat een groter aantal patiënten in dit onderzoek de behandeling langdurig voortzette met tapentadol dan met oxycodon is op zichzelf onvoldoende onderbouwing voor een grotere effectiviteit.

Non-compliance en staken van onderzoeksdeelnemers is een fenomeen dat vaker optreedt bij onderzoek met subjectieve uitkomsten zoals pijn en kwaliteit van leven en wanneer de studiemedicatie aanleiding geeft tot bijwerkingen. Deze factoren kunnen echter invloed hebben (in beide richtingen) op de onderzoeksresultaten. De onderzoekers hebben geprobeerd dit probleem op te vangen door ontbrekende waarnemingen aan te vullen (imputatie) met o.a. de Last Observation Carried Forward methode. Bij een klein aantal ontbrekende gegevens is dit

een algemeen geaccepteerde statistische methode om de verwachte uitkomsten te benaderen. Het aantal uitvallers was hier zo groot dat alleen imputatietechnieken de validiteit van de resultaten niet kunnen garanderen. De sensitiviteitsanalyse in de publicatie van Buynak et al geeft vooral informatie over de precisie, niet over de validiteit. De sensitiviteitsanalyse laat niet zien hoe groot het effect zou zijn als alle ontbrekende waarnemingen gunstig zouden uitpakken voor de patiënten die behandeld waren met tapentadol ('best case scenario') en ook niet hoe groot het effect zou zijn als alle ontbrekende waarnemingen ongunstig zouden uitpakken voor de patiënten die behandeld waren met tapentadol ('worst case scenario'). Het is dus onduidelijk hoe het aantal uitvallers de resultaten heeft beïnvloed.

De gebruikte wash-out periode (5-7 dagen) voorafgaand aan de titratieperiode is voor de meeste analgetica voldoende (bijvoorbeeld de eliminatiehalfwaardetijd van morfine is ca. 2-3 uur). De wash-out periode kan echter inadequaat zijn voor patiënten die morfinepreparaten met verlengde afgifte gebruikten en bij patiënten met gestoorde nierfunctie. Dit probleem is zo goed mogelijk ondervangen doordat de onderhoudsperiode pas 3 weken na randomisatie begon (na de titratiefase van 3 weken). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie werden uitgesloten van studiedeelname.

Conclusie. Behandeling gedurende 15 weken met tapentadol in individueel getitreerde dosis leidde bij patiënten met matige en ernstige chronische pijn op basis van knie-artrose, lage rugpijn en diabetische neuropathie, tot reducties in pijnscores van vergelijkbare grootte als die met oxycodon controlled release tabletten. Beperkingen waren o.a. de placebo-gecontroleerde opzet in plaats van een directe vergelijking met morfine of oxycodon en staken van onderzoeksdeelname door 33-53% van de onderzochte patiënten.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Ongunstige effecten van tapentadol, oxycodon en morfine

	<i>tapentadol</i>	<i>oxycodon, morfine oraal</i>
meest frequent ('Zeer vaak' en 'vaak')	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, obstipatie, verminderde eetlust, angst, depressieve stemming, slaapstoornis, nervositeit, rusteloosheid, aandachtstoornis, tremor, onwillekeurige spiercontracties, blozen, dyspneu, braken, diarree, dyspepsie, pruritus, hyperhidrose, uitslag, asthenie, vermoeidheid, gevoel dat de lichaamstemperatuur verandert, droge mucosa, oedeem	anorexie, droge mond, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, misselijkheid en braken (vooral in het begin van de behandeling), verwardheid, slapeloosheid, slaperigheid, gedachtestoornis, hoofdpijn, myoclonus, bronchospasme, verminderde hoestreflex, zweten, huiduitslag, asthenie.
ernstig (graad 3-4)	in klinisch onderzoek: niet gemeld. Zie hoofdstuk 5	o.a. ileus, longoedeem, ademdepressie, visusstoornissen, urineretentie en oligurie, spasmen van de galwegen, ademhalingsdepressie (vooral bij i.v. of i.m. toediening), convulsies, hypertonie, paresthesie, syncope, malaise, perifeer oedeem, amenorroe, libidoverlies, erectiestoornis

Evidentie. De frequentie van de meest voorkomende en ernstige bijwerkingen wordt weergegeven in tabel 5. De meest frequente bijwerkingen hadden betrekking op het maag-darmstelsel en het centraal zenuwstelsel (misselijkheid, duizeligheid, constipatie, hoofdpijn en slaperigheid). Van opioïden zijn ernstige bijwerkingen als klasse-effect bekend (ook al zijn ze in fase II en fase III studies niet altijd aangetroffen bij tapentadol). Dit betreft onder andere risico op misbruik en verslaving/afhankelijkheid en ademhalingsdepressie (bij hoge doses of bij voor mu-receptoragonisten gevoelige patiënten) en paralytische ileus. Obstipatie en misselijkheid zijn frequent voorkomende bijwerkingen van de opioïden. De noradrenaline-heropnameremmende eigenschappen van tapentadol lijken niet te leiden tot een afwijkend bijwerkingenprofiel.

In de fase III studies met tapentadol was het percentage patiënten op oxycodon dat de behandeling voortijdig staakt hoog, zoals in eerdere studies met oxycodon is gerapporteerd³⁴⁻

³⁶. Voortijdig staken van de deelname aan onderzoek kwam vaker voor bij patiënten die behandeld werden met oxycodon dan met tapentadol (zie tabel 4). Dit betrof vooral het onderzoek KF11 (Afilalo et al., 2010)¹⁸ en het één jaar durende gerandomiseerde onderzoek van Wild et al., 2010²¹. Ook de tijd tot staken van behandeling tijdens de dubbelblinde behandelfase was numeriek kleiner met oxycodon dan met tapentadol.

Het percentage patiënten dat deelname aan de registratie-onderzoeken staakte (totaal en vanwege bijwerkingen) was in de onderzoeken KF11 (Afilalo et al., 2010) en KF23 (Buynak et al., 2010) groter in de oxycodon-arm dan in de tapentadol-arm. Ook de tijd tot staken van behandeling tijdens de dubbelblinde behandelfase was numeriek kleiner met oxycodon dan met tapentadol. Dit zijn belangrijke aanwijzingen dat tapentadol mogelijk beter wordt verdragen dan oxycodon. Een formeel en afdoende bewijs daarvoor vormen deze observaties echter niet. De registratiestudies waren daarvoor ook niet opgezet. In de registratiestudies met tapentadol was het aantal uitvallers zo groot dat de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen in de totale (intention-to-treat of safety) populatie niet betrouwbaar kan worden vastgesteld, ook niet nu het aantal uitvallers zich vooral in de arm met oxycodon voordeed. Deze verschillen waren dan ook niet statistisch getoetst. De incidentie van de belangrijkste bijwerkingen misselijkheid, braken en obstipatie was vergelijkbaar met de incidentie van deze bijwerkingen zoals gerapporteerd in eerdere studies met oxycodon bij diabetische neuropathie.³⁷⁻³⁹

In het 1 jaar durende open-label gerandomiseerde onderzoek van Wild et al., 2010 zijn veiligheid en bijwerkingen van tapentadol en oxycodon bij behandeling van lage rugpijn en artrose van de knie onderzocht R (n=894) (n=223) (zie ook tabel 1).²¹ De incidentie van de meest voorkomende bijwerkingen (obstipatie 23% vs. 39%), misselijkheid (18, vs. 33%), braken (7% vs. 14), pruritus (5% vs. 10%) en duizeligheid (15 vs. 19%). Tevens bleek uit de PAC-SYM score dat de obstipatie bij patiënten op oxycodon ernstiger was dan bij patiënten op tapentadol. PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms) is een door de patiënt gerapporteerde vragenlijst van 12 items die de ernst van aan obstipatie gerelateerde symptomen meet tijdens een periode van 2 weken waarin de patiënt opioïden vanwege chronische pijn gebruikt. De PAC-SYM omvat drie subschalen (ontlasting, buiksymptomen en rectumsymptomen) met respons op een 5-puntsschaal. De distributie van tijd tot eerste ontstaan van misselijkheid, braken of obstipatie was significant verschillend tussen beide behandelgroepen in het voordeel van tapentadol ($p < 0,001$). In beide groepen was de toename van het percentage patiënten met deze bijwerkingen in de eerste 4 weken het snelst waarna het percentage gedurende de rest van de studie relatief stabiel bleef. Ook in dit onderzoek was het aantal uitvallers groot (66%, zie tabel 1). Het feit dat dit aantal groter was in de oxycodon-arm dan in de tapentadol-arm is een mogelijke aanwijzing, maar geen bewijs voor de stelling dat behandeling met tapentadol tot minder bijwerkingen zou leiden dan met oxycodon. Ook is het onduidelijk of de patiënten in beide behandelarmen adequaat en identiek behandeld zijn met een laxansregime conform de Nederlandse richtlijnen. Dit heeft potentieel een belangrijke invloed op de incidentie en ernst van de gastro-intestinale bijwerkingen en de PAC-SYM-scores.

Concluderend was in dit onderzoek het aantal uitvallers vanwege bijwerkingen zeer groot en groter met oxycodon dan met tapentadol. De invloed die dit heeft gehad op de gerapporteerde incidenties van bijwerkingen is onduidelijk. Dit onderzoek was voorts mogelijk niet representatief voor de Nederlandse situatie want het gebruik van laxantia, was niet conform de Nederlandse richtlijnen. De klinische relevantie van de gevonden verschillen is daarom onduidelijk.

Conclusie. Het type bijwerkingen dat optreedt met tapentadol komt overeen met de bijwerkingen van de opioïden als klasse. Er is onvoldoende onderbouwing voor een klinisch relevant verschil in incidentie van bijwerkingen van tapentadol ten opzichte van morfine of oxycodon.

c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met tapentadol en vergeleken behandelingen*

	tapentadol	morfine	oxycodon
<i>bepikt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x		x
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	

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

Tapentadol: tapentadol PR ('prolonged release')

morfine: morfine oraal

oxycodon: oxycodon CR ('controlled release')

Tapentadol is in 2008 in de Verenigde Staten geregistreerd in de 'immediate-release' formulering en in 2011 in de PR ('prolonged-release') formulering. In 2010 is tapentadol PR in Duitsland geregistreerd en is vanaf 2011 ook in Canada, Denemarken, Zweden, Verenigd Koninkrijk, Ierland, Italië en de Verenigde Staten op de markt. Morfine oraal is langer dan 20 jaar in Nederland geregistreerd. Oxycodon CR oraal is in Nederland sinds 2010 geregistreerd, andere afleveringsvormen zijn er langer.

Gegevens van de GIP-databank laten zien dat oxycodon in 2011 aan 123.000 gebruikers is vergoed en morfine aan 64.000 gebruikers.

Conclusie. De ervaring met tapentadol en oxycodon is voldoende, die met morfine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Tapentadol is gecontraïndiceerd in situaties waarin werkzame bestanddelen met mu-opioïdreceptoragonistische werking gecontraïndiceerd zijn, d.w.z. bij patiënten met aanzienlijke ademhalingsdepressie (in omstandigheden zonder bewaking of bij afwezigheid van reanimatieapparatuur) en patiënten met acute of ernstige astma bronchiale of hypercapnie, bij elke patiënt met een aangetoonde of vermoede paralytische ileus en bij patiënten met acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica of psychotrope werkzame bestanddelen.

Specifieke groepen: Patiënten van 65 jaar en ouder. In het algemeen is dosisaanpassing bij oudere patiënten niet nodig. Bij oudere patiënten is de kans echter groter dat de nier- en leverfunctie verminderd is. *Nierfunctiestoornis.* Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Gebruik van tapentadol bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverfunctiestoornis

Tapentadol dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Behandeling van deze patiënten dient te worden gestart met de laagste beschikbare dosis, d.w.z. 50 mg/24 uur. Gebruik van tapentadol bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Interacties: Behandeling met tapentadol dient te worden vermeden bij patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of deze in de voorgaande 14 dagen hebben gebruikt; gelijktijdige behandeling heeft mogelijk additieve effecten op de synaptische noradrenalineconcentraties, wat kan resulteren in ongewenste cardiovasculaire effecten, zoals een hypertensieve crisis. Geneesmiddelen als benzodiazepinen, barbituraten en opiaten (analgetica, antitussiva of substitutiebehandelingen) kunnen het risico op ademhalingsdepressie verhogen als ze in combinatie met tapentadol worden gebruikt. Middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (bijvoorbeeld benzodiazepinen, antipsychotica, H1-antihistaminica, opiaten, alcohol) kunnen het sedatieve effect van tapentadol versterken en de waakzaamheid verminderen. Wanneer gelijktijdige behandeling met tapentadol en een middel dat de ademhaling of het centraal zenuwstelsel onderdrukt wordt overwogen, dient derhalve een verlaging van de dosis van één of beide middelen te worden overwogen. In geïsoleerde gevallen is het serotoninesyndroom gerapporteerd in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tapentadol in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Symptomen van het serotoninesyndroom zijn bijvoorbeeld verwardheid, agitatie, koorts, zweten, ataxie,

hyperreflexie, myoclonus en diarree. Staken van de serotonerge geneesmiddelen leidt meestal tot een snelle verbetering. Behandeling hangt af van de aard en de ernst van de symptomen. Er zijn geen klinische gegevens over gelijktijdig gebruik van Tapentadol met gemengde mu-opioïdagonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of met partiële mu-opioïdagonisten (zoals buprenorfine). Net als bij zuivere mu-opioïdagonisten kan het analgetische effect van de mu-opioïdcomponent van tapentadol in dergelijke omstandigheden theoretisch verminderd zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer tapentadol met deze geneesmiddelen worden gecombineerd.

De belangrijkste eliminatieroute voor tapentadol is conjugatie met glucuronzuur gemedieerd via uridinedifosfaattransferase (UGT). Ook morfine wordt vooral via glucuronidering gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van sterke remmers van bepaalde UGT-iso-enzymen kan derhalve leiden tot verhoogde systemische blootstelling aan tapentadol of morfine. Interactiestudies met werkzame bestanddelen die de glucuronidering in principe kunnen beïnvloeden (paracetamol, acetylsalicylzuur, naproxen en probenecide), resulteerden niet in een klinisch relevant effect op de serumconcentraties van tapentadol. Interactiestudies met stoffen die de absorptie van tapentadol kunnen beïnvloeden (omeprazol en metoclopramide), resulteerden niet in een klinisch relevant effect op de serumconcentraties van tapentadol. Bij patiënten die tapentadol gebruiken is voorzichtigheid geboden als gelijktijdige toediening van sterke enzyminducerende geneesmiddelen (bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital, Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*)) wordt gestart of gestopt, omdat dit kan leiden tot respectievelijk een verminderde werkzaamheid of een risico op bijwerkingen.

Waarschuwingen en voorzorgen: Stopzetting van de behandeling. Na abrupt stoppen van de behandeling met tapentadol kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. Wanneer een patiënt niet langer met tapentadol hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen. *Verslaving/afhankelijkheid.* Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer tapentadol wordt voorgeschreven of afgeleverd in situaties waarin bezorgdheid bestaat over een verhoogd risico op verkeerd gebruik, misbruik, verslaving of recreatief gebruik. Alle patiënten die worden behandeld met werkzame bestanddelen met mu-opioïdreceptoragonistische werking, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op signalen van misbruik en verslaving. *Ademhalingsdepressie.* Tapentadol dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie. Andere niet-mu-opioïdreceptoragonistische analgetica dienen te worden overwogen. Bij dergelijke patiënten mag tapentadol uitsluitend worden toegepast onder zorgvuldige medische supervisie bij de laagste werkzame dosis. Als ademhalingsdepressie ontstaat, dient dit op dezelfde wijze te worden behandeld als elke door een mu-opioïdreceptoragonist geïnduceerde ademhalingsdepressie. *Hoofdletsel en verhoogde intracraniale druk.* Tapentadol mag niet worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van kooldioxideretentie, zoals patiënten met bewijs voor verhoogde intracraniale druk, bewustzijnsstoornis of coma. Analgetica met mu-opioïdreceptoragonistische werking kunnen het klinische beloop van patiënten met hoofdletsel maskeren. Tapentadol dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel en hersentumoren. *Convulsies.* Tapentadol is niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening; dergelijke patiënten waren uitgesloten van klinisch onderzoek. Net als andere analgetica met mu-opioïdagonistische werking dient tapentadol echter voorzichtig te worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve aandoening of met een aandoening waarbij de patiënt risico op convulsies loopt. *Gebruik bij aandoeningen van de pancreas/de galwegen.* Werkzame bestanddelen met mu-opioïdreceptoragonistische werking kunnen spasmen veroorzaken van de sfincter van Oddi. Tapentadol dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van de galwegen, inclusief acute pancreatitis. *Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers).* Behandeling met tapentadol dient te worden vermeden bij patiënten die MAO-remmers krijgen of deze in de voorgaande 14 dagen hebben gebruikt.

Overig: Tapentadol bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. *Overdosering.* Er is zeer beperkte ervaring met overdosering van tapentadol. Op basis van preklinische gegevens zijn na intoxicatie met tapentadol

symptomen als miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot en met coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot en met ademhalingsstilstand mogelijk.

Conclusie. De toepasbaarheid van tapentadol wordt in ongeveer dezelfde mate beperkt door contra-indicaties en uitgebreide waarschuwingen/voorzorgen als die van morfine, oxycodon en vergelijkbare preparaten.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van tapentadol en vergeleken behandelingen

	<i>tapentadol</i>	<i>morfine</i>	<i>oxycodon</i>
toedieningswijze	oraal als tablet met verlengde afgifte	oraal als tablet of als tablet met gereguleerde afgifte of als drank*	oraal als tablet met verlengde afgifte
toedieningsfrequentie	2 dd	2 dd of aangepast	2 dd

* overige toedieningswijzen blijven buiten beschouwing

Morfine is behalve als tablet ook in andere afleveringsvormen beschikbaar. Van morfine zijn afleveringsvormen als gewone tablet, tablet met vertraagde afgifte, injectie (diverse toegangswegen), zetpil en drank beschikbaar.

Conclusie. Tapentadol, oxycodon en morfine worden oraal toegediend. Morfine is behalve als tablet ook in andere afleveringsvormen beschikbaar.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden heeft tapentadol een gelijke therapeutische waarde als morfine oraal en vergelijkbare producten.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Tapentadol PR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van oxycodon CR en overige sterk werkende opioïden voor de behandeling van ernstige chronische pijn omdat:

- tapentadol (...)mu-opioïdreceptoragonistische en een noradrenaline-heropnameremmende werking heeft.
- (...)tapentadol PR werkzaam is bij ernstige chronische pijn met een nociceptieve oorzaak (osteoartrrose), bij pijn met een neuropathische oorzaak (diabetische perifere neuropathie), bij gemengde pijn (pijn met zowel een nociceptieve als een neuropathische component, zoals bij veel gevallen van lage rugpijn), en bij kankerpijn. De werkzaamheid van tapentadol is bovendien bevestigd in de dagelijkse klinische praktijk;
- de effectiviteit in termen van pijnreductie minstens gelijkwaardig is aan die van de klassieke sterke opioïden, (...) consistent positief effect op de kwaliteit van leven en het functioneren van de patiënt (...) versus zowel placebo als oxycodon CR op gevalideerde kwaliteit-van-leven- en patiënttevredenheidsschalen als EQ5D, PGIC en SF-36;
- in direct vergelijkende studies is aangetoond dat tapentadol PR statistisch significant minder gastro-intestinale bijwerkingen, d.w.z. misselijkheid, braken en constipatie veroorzaakt dan oxycodon CR. Dit beeld wordt bevestigd in een indirecte vergelijking op basis van een netwerk meta-analyse waarin werd aangetoond dat misselijkheid, braken en constipatie bij tapentadol ook significant minder voorkwamen dan bij hydromorfon, morfine en fentanyl pleister. De voordelen van tapentadol PR met betrekking tot misselijkheid en braken zijn bovendien onafhankelijk van de voordelen van tapentadol PR op constipatie;
- de lagere incidentie van bijwerkingen op tapentadol PR zich vertaalt in een aanzienlijk lager percentage patiënten dat de behandeling voortijdig staakt vanwege bijwerkingen en dus klinisch relevant is. Deze gereduceerde discontinuatie is onafhankelijk van het optreden van constipatie;

- twee onlangs gepubliceerde onderzoeksprojecten doen vermoeden dat bij gebruik van tapentadol significant minder misbruik en procentueel minder recreatief gebruik voorkomt dan bij gebruik van klassieke sterke opioïden;
- tapentadol PR, doordat het hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt via glucuronidering en niet door het CYP450-systeem, een laag risico op interacties met andere geneesmiddelen heeft, wat een voordeel kan zijn bij oudere patiënten met polyfarmacie”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De effectiviteit van tapentadol is niet rechtstreeks vergeleken ten opzichte van morfine, oxycodon of vergelijkbare middelen. In de registratie-onderzoeken kwamen wel behandelarmen met oxycodon voor, maar de onderzoeken waren primair gericht op vergelijking ten opzichte van placebo. Op basis van indirecte vergelijking van de uitkomsten van dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoeken bij patiënten met artrose van de knie, lage rugpijn en diabetische neuropathie is de effectiviteit van tapentadol ongeveer even groot als die van oxycodon en mogelijk ook van morfine. De aard van de bijwerkingen die optreden met tapentadol komt overeen met die van de opioïden als klasse. Het aantal uitvallers vanwege bijwerkingen was zeer groot en groter met oxycodon dan met tapentadol. Het 1-jaar durende gerandomiseerde vergelijkende onderzoek met tapentadol versus oxycodon was mogelijk niet representatief voor de Nederlandse situatie want het gebruik van laxantia was niet conform de Nederlandse richtlijnen. De klinische relevantie van de gevonden verschillen is daarom onduidelijk. Er is onvoldoende onderbouwing voor een klinisch relevant verschil in de incidentie van bijwerkingen met tapentadol ten opzichte van morfine of oxycodon. De ervaring met tapentadol en oxycodon is voldoende, die met morfinepreparaten is ruim. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van tapentadol zijn vergelijkbaar met die van oxycodon en morfine, behalve dat er van morfine naast tabletten ook een drank beschikbaar is. Tapentadol heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van morfine en oxycodon.

5. Literatuur

1. NHG-standaard M54 Aspecifieke lagerugpijn (Eerste herziening). Huisarts Wet; 48: 3. 2005. Geraadpleegd in June 2013
2. CBO. Ketenзорrichtlijn aspecifieke lage rugklachten. 2010. Beschikbaar via <http://www.diliguide.nl/document/3272>.
3. Verduijn MM, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding (herziene versie, oktober 2007). Utrecht: NHG, 2007. Geraadpleegd in June 2013 via <http://nhg.artsennet.nl>.
4. IKNL. Pijn. Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. IKNL, 2010. Geraadpleegd in June 2013 via <http://www.pallialine.nl/pijn>.
5. CVZ. CVZ, (ed.). Farmacotherapeutisch Kompas. Houten: Prelum: 1-1-2013. Beschikbaar via www.fk.cvz.nl.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1986;29:1039-49.
7. Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. Utrecht: Nederlandse Orthopaedische Vereniging, 2007. Geraadpleegd in June 2013 via <http://www.diliguide.nl/document/3133>.
8. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis 1989;48:271-80.
9. Nationaal Kompas volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2013. Geraadpleegd in June 2013 via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/artrose/omvang/>.
10. EMA. Note for guidance of clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. CPMP/EWP/612/00, dd. 21 Nov 2002. Londen:CHMP/EMA, 2002. Geraadpleegd in June 2013
11. BfArM Bundesinstitut fuer Arzneimittel und Medizinprodukte. Decentralised Procedure. Public Assessment Report. Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Yantil retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Tapentadol.

DE/H/2020-2021/004-008/DC. Utrecht: CBG, 2012. Geraadpleegd in June 2013 via www.cbg-meb.nl.

12. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
13. CBO, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn polyneuropathie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 1-1-2005. Beschikbaar via <http://www.diliguide.nl/document/3388>.
14. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-71.
15. NHG-Standaard M94 Obstipatie. *Huisarts Wet* 2010;53:484-98.
16. Nuesch E, Rutjes AW, Husni E, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003115.
17. CBG-MEB. SPC Palexia retard 50/100/150/200/250 mg. RVG 110724/110728/110729/110730/110731. Utrecht: CBG, 2012. Geraadpleegd in June 2013 via www.cbg-meb.nl.
18. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505.
19. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787-804.
20. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-62.
21. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416-27.
22. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010;27:381-99.
23. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, et al. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13:293-308.
24. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006;10:209-17.
25. Steigerwald I, Muller M, Davies A, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:911-36.
26. Schwittay A, Schumann C, Litzemberger BC, et al. [Tapentadol prolonged release for severe chronic pain. Results of a non-interventional study involving general practitioners and internists]. *MMW Fortschr Med* 2012;154 Suppl 3:85-93.
27. Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther* 2013;30:14-27.
28. Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1907-30.
29. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
30. CHMP/EMA. Concept paper on the need for revision of Note for Guidance on Clinical Medicinal Products for Treatment of Nociceptive Pain and Guideline on clinical investigation of products intended for the treatment of neuropathic pain. EMA/CHMP/210477/2011. Londen:CHMP/EMA, 2011.
31. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008242.
32. CHMP/EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. Draft. EMA/CHMP/970057/2011. Londen:CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in June 2013
33. Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Offringa M, et al., (eds) . Inleiding in de evidence-based medicine. *Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Tweede, herziene druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2013.

34. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007;23:287-99.
35. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, et al. The ACTION study: a randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day extended-release morphine sulfate capsules (AVINZA) to twice-a-day controlled-release oxycodone hydrochloride tablets (OxyContin) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain. *J Opioid Manag* 2006;2:155-66.
36. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, et al. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005;21:524-35.
37. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
38. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15:179-83.
39. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160:853-60.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in haar vergadering van 28 oktober 2013.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

'Het gebruik van opioïden dient te worden beperkt tot die gevallen waar de niet-opioïde analgetica niet kunnen worden toegepast. Voor de behandeling van chronische hevige pijn wordt de voorkeur gegeven aan morfine.

Indien een opioïd is geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn bij kanker gaat de voorkeur uit naar oraal morfine met gereguleerde afgifte.

Bij acute pijn en als rescue-medicatie kunnen morfine drank en tabletten worden toegepast. Morfine drank of zetabletten komen in aanmerking wanneer orale toediening van morfine met gereguleerde afgifte niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij ernstige slikklachten. Morfine injecties zijn aangewezen indien een snelle dosis morfine noodzakelijk is.'