

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015138902

Datum 17 november 2015  
Betreft GVS rapport 15/17: oxycodon/naloxon (Targinact®)

### Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

### Contactpersoon

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**  
2015138902

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 7 april 2015 (RENK4-3187717) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren (herbeoordeling) over de vraag of oxycodon/naloxon tablet met verlengde afgifte (Targinact®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Het combinatiepreparaat oxycodon/naloxon is geregistreerd 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.

### Voorgeschiedenis

In april 2009 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat oxycodon/naloxon (CFH rapport 09/12) niet kan worden opgenomen in het GVS omdat onderzoeksgegevens ontbreken om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime bij patiënten met ernstige pijn.

De fabrikant was het niet eens met het oordeel en verzocht in 2010 om een herbeoordeling op basis van nieuwe gegevens. De nieuwe gegevens gaven geen aanleiding om het eerdere oordeel te wijzigen. Targinact® kwam daarmee wederom niet in aanmerking voor opname in het GVS (CFH-rapport 10/03).

### Huidige beoordeling

De huidige aanvraag betreft een herbeoordeling en gaat om het verzoek tot opname in het GVS en wel voor een subgroep binnen de geregistreerde indicatie, namelijk patiënten met ernstige (maligne en niet-maligne) pijn en laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC).

### Uitkomsten herbeoordeling therapeutische waarde

De resultaten suggereren dat de behandeling met oxycodon/naloxon effectief kan zijn voor een geselecteerde groep patiënten. Bij deze specifieke groep patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie zijn echter slechts open studies en een posthoc analyse gepubliceerd, waardoor het vertrouwen in de gepresenteerde resultaten laag is. Daarnaast ontbreken studies op basis waarvan een (in)directe vergelijking kan worden gemaakt van oxycodon/naloxon met de gebruikelijke behandeling bij deze geselecteerde groep patiënten.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
17 november 2015

**Onze referentie**  
2015138902

Zorginstituut Nederland is op basis van de nieuwe gegevens tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde heeft bij patiënten die niet uitkomen met een optimaal laxans regime, vanwege het ontbreken van voldoende gegevens.

### Toetsing voorwaardelijke toelating

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om veelbelovende zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>1</sup>

Wij hebben aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – nagegaan of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>2</sup>

Onze conclusie is dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket en wel om de volgende redenen. Wij vinden dat er op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat het middel een veelbelovende toevoeging aan het huidige behandelarsenaal kan zijn voor de groep patiënten met OIC. Er zijn alternatieven aanwezig in de vorm van continueren van de gebruikelijke behandeling of het recent specifiek voor deze subgroep geregistreerde methylnaltrexon<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut [www.zorginstituut.nl](http://www.zorginstituut.nl)

<sup>2</sup> Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Recent is de indicatie van methylnaltrexon uitgebreid. Het is nu ook geregistreerd voor de behandeling van opioïd geïnduceerde obstipatie wanneer respons op behandeling met laxantia onvoldoende was.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
17 november 2015

**Onze referentie**  
2015138902

***Advies van het Zorginstituut***

Op basis van de uitkomsten van deze herbeoordeling, waarbij is geconcludeerd dat oxycodon/naloxon (Targinact®) een therapeutische minderwaarde heeft bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, adviseren wij u om oxycodon/naloxon (Targinact®) niet op te nemen in het GVS.

Wij achten deze interventie geen mogelijke kandidaat voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*lid Raad van Bestuur*

Herbeoordelingsrapport (15/17)  
oxycodon/naloxon (Targinact®) bij de  
behandeling van pijn bij patiënten met laxans-  
refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 26 oktober 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015033565
Volgnummer	2015044697
Contactpersoon	mw. J.E. de Boer +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. I.B. de (Ingrid) Groot
Afdeling	Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Achtergrond—7</b>
1.1	Verzoek minister—7
1.2	Eerder oordeel—7
1.3	Huidige aanvraag—7
<b>2</b>	<b>Motivatie herbeoordeling—9</b>
2.1	Claim van de fabrikant—9
2.2	Argumenten van de fabrikant—9
<b>3</b>	<b>Uitgangspunten herbeoordeling—11</b>
3.1	Geregistreerde indicatie—11
3.2	Indicatie van herbeoordeling—11
3.3	Achtergrond / Richtlijnen—11
3.4	Prevalentie/incidentie aantal pijnpatiënten met laxans-refractaire OIC—12
3.5	Vraagstelling literatuuronderzoek—12
3.5.1	Vraagstelling—12
3.5.2	Patiëntenpopulatie—12
3.5.3	Interventie—13
3.5.4	Behandeling waarmee wordt vergeleken—13
3.5.5	Relevante uitkomstmaten—13
3.5.6	Relevante follow-up duur—14
<b>4</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies—15</b>
4.1	Zoekstrategie—15
4.2	Databases & websites—15
4.3	Selectiecriteria—15
<b>5</b>	<b>Resultaten—17</b>
5.1	Resultaten literatuursearch—17
5.2	Gunstige en ongunstige effecten.—17
5.2.1	Koopmans et al. 2014—17
5.2.2	Poelaert et al. 2015—19
5.2.3	Metha et al. 2014—21
5.3	Standpunten in het buitenland—21
5.4	Overwegingen—22
5.5	Conclusie—22
<b>6</b>	<b>Literatuur—23</b>

### **Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde en geëxcludeerde studies—25**





## Samenvatting

In dit herbeoordelingsrapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van oxycodon/naloxon bij de behandeling van pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie.

Oxycodon/naloxon is onderzocht op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is op basis van de nieuwe gegevens tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde heeft bij patiënten die niet uitkomen met een optimaal laxans regime, vanwege het ontbreken van voldoende gegevens.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 oktober 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## 1 Achtergrond

### 1.1 Verzoek minister

In de brief van 7 april 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een herbeoordeling uit te voeren over het geneesmiddel oxycodon/naloxon (Targinact®).

### 1.2 Eerder oordeel

De combinatie oxycodon/naloxon met gereguleerde 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 Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft in 2009 een beoordeling uitgevoerd voor de combinatie oxycodon naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®) (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 was het niet eens met het oordeel van de CFH en verzocht in 2010 om een herbeoordeling op basis van nieuwe gegevens. Deze gaven echter geen informatie over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxansregime. De CFH constateerde opnieuw dat vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens er geen uitspraak gedaan kon worden over de effectiviteit van oxycodon/naloxon ten opzichte van oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime. De commissie bleef dan ook bij haar oordeel dat Targinact® een therapeutische minderwaarde heeft (CFH-rapport 10/03, 8 februari 2010). Targinact® is momenteel niet opgenomen in het GVS.

### 1.3 Huidige aanvraag

De huidige aanvraag betreft een herbeoordeling en gaat om het verzoek tot opname in het GVS en wel voor een subgroep binnen de geregistreerde indicatie, namelijk patiënten met ernstige (maligne en niet-maligne) pijn en laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC).



## 2 Motivatie herbeoordeling

### 2.1 Claim van de fabrikant

Bij de behandeling van patiënten met pijn die daarvoor behandeld zijn met opioïden en een optimaal laxans regime<sup>1</sup> en die laxans-refractaire OIC<sup>2</sup> ervaren is Targinact® volgens de fabrikant de enige effectieve beschikbare orale behandeling; er is een significante en klinisch relevante vermindering van OIC met ten minste vergelijkbare pijnstilling. Ook neemt het aantal patiënten dat laxans gebruikt significant af, hetgeen resulteert in een groter gebruiksgemak. Daarom heeft volgens de fabrikant Targinact® een therapeutische meerwaarde ten opzichte van gebruik van opioïden en een optimaal laxans regime, voor deze specifieke patiëntengroep.

Mundipharma vraagt een vergoeding aan voor Targinact® op bijlage IB-bijlage 2 voor de behandeling van pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, aangezien Targinact® de enige beschikbare orale behandeling is voor patiënten met pijn die alleen adequaat behandeld kan worden met opioïden en die door deze opioïd-behandeling laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie ervaren.

### 2.2 Argumenten van de fabrikant

De fabrikant baseert zijn claim op:

1. een gepoolde analyse (OXN2001/9001: data van 3 klinische studies, Koopmans et al. 2014);
2. een real-life studie (OXN9511, Poelaert et al. 2015);
3. nieuwe aanvullende Targinact® studies waarin het pathofysiologische werkingsmechanisme en de effectiviteit van Targinact® werden bevestigd.

---

<sup>1</sup> Een optimaal laxans regime wordt in de klinische praktijk en in de richtlijnen gedefinieerd als het gebruik van ten minste 1 laxans in een adequate dosering en het zo nodig toevoegen van een tweede laxans van een andere therapeutische klasse.

<sup>2</sup> Bij patiënten die nog steeds opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC) ervaren ondanks het gebruik van het optimale laxans therapie is sprake van laxans-refractaire OIC.



## 3 Uitgangspunten herbeoordeling

### 3.1 Geregistreerde indicatie

De geregistreeerde indicatie is voor de behandeling van ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden. De opioïd antagonist naloxon is toegevoegd om opioïd geïnduceerde obstipatie tegen te gaan door het effect van oxycodon op lokale opioïd receptoren in het darmkanaal te blokkeren.

De vergoeding wordt nu aangevraagd voor de behandeling van pijn bij een subgroep van patiënten waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie.

### 3.2 Indicatie van herbeoordeling

De herbeoordeling richt zich dan op de therapeutische waarde van oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (Targinact®) bij pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is en sprake is van laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie.

### 3.3 Achtergrond / Richtlijnen

Eén van de bijwerkingen van de behandeling van pijn met opioïden is obstipatie. In Nederland is een optimaal laxans regime in de richtlijnen en de klinische praktijk gedefinieerd als het gebruik van ten minste 1 laxans in een adequate dosering (macrogol/elektrolyten (drank) of magnesium(hydr)oxide (tabletten) en het zo nodig toevoegen van een tweede peristaltiek bevorderend laxans (bisacodyl of sennosiden), waarbij een klinisch effect verwacht mag worden wanneer dit optimale laxans-regime gedurende drie dagen in een stabiele dosering wordt gebruikt (NHG richtlijn en landelijke richtlijn Pijn bij kanker). Dit geldt zowel voor maligne als niet-maligne pijnpatienten, hoewel de plaats van opioïden bij niet-maligne pijnbestrijding beperkt is volgens de richtlijnen voor niet-maligne aandoeningen.

Wanneer gebruik van een optimaal laxans-regime in een stabiele dosering na 3 dagen niet effectief is tegen OIC en/of dit optimale laxans-regime gepaard gaat met onaanvaardbare bijwerkingen is er sprake van laxans-refractaire OIC (conform definitie refractaire symptomen uit de richtlijn Palliatieve Sedatie; [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)) (Tabel 1).

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.

Richtlijnen	Aanbevolen middelen	dosering
Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van de NHG, 2007.	macrogol/elektrolyten of lactulosestroop (zonodig combineren met sennosidesiroop)	1-2 sachets of 10-20 mg granulaat/dag 1-2x/dag 15-30 ml
CBO-richtlijn 'Pijn bij kanker', 2008	macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide of lactulose, zonodig gecombineerd met een contact laxans (senna of bisacodyl). Bij behandeling chronische obstipatie door morfine is rotatie naar transdermaal toegediend fentanyl aan te bevelen.	



<i>Richtlijnen</i>	<i>Aanbevolen middelen</i>	<i>dosering</i>
Landelijke richtlijn 'Obstipatie', 2009	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. 4. methylnaltrexon kan worden toegepast bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde obstipatie voor patiënten in de palliatieve fase	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  8 mg (bij een gewicht van minder dan 62 kg) of 12 mg (bij een gewicht van 62 kg of meer) s.c. om de dag kan worden toegepast

De gebruikelijke behandeling van patiënten met laxans-refractaire OIC is:

1. Het continueren van een optimaal laxans regime en het toevoegen van additionele behandelingen (waaronder methylnaltrexon voor patiënten in de palliatieve fase).
2. Voor het opheffen van fecale impactie kan gebruik worden gemaakt van klysma's en manuele disimpactie. Voor patiënten die behoefte hebben aan een adequate behandeling met opioïden en laxans-refractaire OIC ervaren, zal fecale impactie echter een terugkerend probleem zijn.

Een mogelijke behandeling voor patiënten met laxans-refractaire OIC zijn opioïd antagonisten. In Nederland is voor patiënten met laxans-refractaire OIC die zich in de palliatieve fase bevinden methylnaltrexon (Relistor®) voor subcutane toediening beschikbaar (CVZ rapport 2008. Methylnaltrexon). Subcutaan methylnaltrexon is geen alternatieve vergelijkende behandeling voor oraal Targinact®; naast een verschil in toedieningsweg is methylnaltrexon geïndiceerd voor de subpopulatie van patiënten die zich in de palliatieve fase bevinden, het merendeel van de patiënten met pijn bevindt zich echter niet in de palliatieve fase. Recent is de geregistreerde indicatie voor methylnaltrexon uitgebreid voor patiënten in een niet-palliatieve fase.

### **3.4 Prevalentie/incidentie aantal pijnpatiënten met laxans-refractaire OIC**

De fabrikant schat het potentieel aantal niet-maligne pijnpatiënten en laxans-refractaire OIC tussen de 23.998 en 64.977 ligt. Het potentieel aantal maligne pijnpatiënten en laxans-refractaire OIC wordt geschat tussen 6.756-14.870.

### **3.5 Vraagstelling literatuuronderzoek**

#### *3.5.1 Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van oxycodon/naloxon met verlengde afgifte (Targinact®) bij ernstige maligne of niet-maligne pijn<sup>3</sup> waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie?

#### *3.5.2 Patiëntenpopulatie*

Volwassen patiënten met ernstige maligne of niet-maligne pijn waarvoor een

<sup>3</sup> Het gaat patiënten die maligne of niet-maligne pijn ervaren en niet om patiënten die zich in de palliatieve fase bevinden.

adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is en met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie.<sup>4</sup>

### 3.5.3

#### *Interventie*

Oxycodon/naloxon (Targinact®) tabletten met een verlengde afgifte

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling	
Targinact 5 mg/2,5mg	Iedere tablet bevat 5 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 4.5 mg oxycodon, 2.73 mg naloxonhydrochloridedihydraat overeenkomend met 2.5 mg naloxonhydrochloride en 2.25 mg naloxon
Targinact 10mg/5mg	Iedere tablet bevat 10 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 9.0 mg oxycodon, 5.45 mg naloxonhydrochloridedihydraat overeenkomend met 5 mg naloxonhydrochloride en 4.5 mg naloxon
Targinact 20 mg/10mg	Iedere tablet bevat 20 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 18 mg oxycodon, 10.9 mg naloxonhydrochloridedihydraat overeenkomend met 10 mg naloxonhydrochloride en 9 mg naloxon
Targinact 40 mg/20 mg	Iedere tablet bevat 40 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 36.0 mg oxycodon, 21.8 mg naloxonhydrochloridedihydraat overeenkomend met 20.0 mg naloxonhydrochloride en 18.0 mg naloxon

### 3.5.4

#### *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Op dit moment is de gebruikelijke behandeling bij patiënten met opioïd geïnduceerde laxans refractaire obstipatie het continueren van het laxans regime plus toediening van klysma's, enema's en evt. verlagen van opioïd dosering. Oxycodon/naloxon met verlengde afgifte zou dan ook vergeleken moeten worden met continueren van de gebruikelijke behandeling. Recent is ook de indicatie voor methylnaltrexon uitgebreid en is nu geïnduceerd voor de behandeling van opioïd geïnduceerde obstipatie wanneer respons op behandeling met laxantia onvoldoende was bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder. Oxycodon/naloxon met verlengde afgifte zou daarom ook vergeleken kunnen worden met methylnaltrexon bij deze specifieke subgroep namelijk patiënten met opioïd geïnduceerde laxans-refractaire obstipatie.

### 3.5.5

#### *Relevante uitkomstmaten*

In de eerdere beoordelingen is de effectiviteit van oxycodon/naloxon beoordeeld op  
- pijn;  
- opioïd geïnduceerde obstipatie.

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).<sup>11</sup> 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).

<sup>4</sup> Dit is een patiëntengroep met een hoge ziektelast vanwege de chronische ziekte en de daarbij voorkomende chronische pijn alsook laxans refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie. De EQ-5D index scores voor patiënten in de palliatieve fase zijn 0.61 voor niet geobstipeerde versus 0.41 voor opioïd geobstipeerde patiënten. Penning-van Beest, F.J.A. et al. Quality of life in relation to constipation among opioid users. J Med Econ 2010;13,129-135.

Tijdens de eerdere beoordelingen was er geen officiële EMA-richtlijn voor de eindpunten voor klinisch onderzoek van geneesmiddelen ter voorkoming of behandeling van (chronische) obstipatie of obstipatie door gebruik van opioïden. De fabrikant had 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 (Rentz et al. 2009). Bovendien is gebleken dat bij patiënten met chronische pijn zonder opioïd geïnduceerde obstipatie, de BFI een normaalwaarde heeft van 0 tot 28,8. Een BFI score  $\leq 28,8$  is gevalideerd als een 'normale' darmfunctie zonder OIC (Ueberall et al. 2011).

Inmiddels heeft de European Medicines Agency een conceptrichtlijn voor de evaluatie van geneesmiddelen bij de behandeling van chronische obstipatie ontwikkeld: 'Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation'.

In deze conceptrichtlijn wordt beschreven dat in verband met het ontbreken van een volledige gevalideerde 'patient-reported outcome' een uitkomstmaat gebaseerd op 'complete spontaneous bowel movements (CSBM)' wordt geaccepteerd als primaire uitkomstmaat.

De EMA beveelt daarnaast ook een volledige evaluatie van secundaire eindpunten aan. Deze kan omvatten:

1. de evaluatie van de frequentie van CSBMs en SBMs (numerieke evaluatie)
2. evaluatie van de consistentie van de ontlasting
3. gedeeltelijk gevalideerde schalen om obstipatie symptomen te beoordelen, zoals de BFI.
4. Kwaliteit van leven: dit kan gemeten worden met generieke kwaliteit van leven vragenlijsten (e.g. SF-36 of SF-12) of ziekte-specifieke vragenlijsten (Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire (PAC-QOL)).
5. Gebruik van rescue medicatie
6. Tevredenheid met stoelgang

In de eerdere beoordelingen is BFI als primaire uitkomstmaat gebruikt om de effectiviteit te beoordelen. Daarom accepteren we dit ook in deze herbeoordeling als primaire uitkomstmaat ondanks dat de EMA een andere uitkomstmaat voorstelt in de conceptrichtlijn.

### 3.5.6 *Relevante follow-up duur*

Volgens de conceptrichtlijn van de EMA dient de behandelduur bij niet-maligne pijnpatiënten 12 weken te zijn; voor patiënten met maligne pijn dient de behandelduur minimaal 4 weken te zijn.

## 4 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 4.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: ("pain"[All Fields] OR pain[tiab]) AND ("oxycodone naloxone combination"[Supplementary Concept] OR (oxycodone[tiab] AND naloxone[tiab]) OR targinact[tiab]).

### 4.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library 13-4-2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent Targinact: AETNA, CIGNA, GB-A, LBI, HAS, NICE, AWMF, Drug coverage Canada, Erstattungskodex (Oostenrijk), Compendium (Zwitserland).

### 4.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Alleen studies die nog niet zijn meegenomen in de laatste herbeoordeling zijn meegenomen.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie: studies die voldoen aan de PICOT.

Exclusie: studies die niet voldoen aan de PICOT.



## 5 Resultaten

### 5.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 9 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De geïnccludeerde en geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. In deze herbeoordeling zijn drie studies geïnccludeerd (Koopmans et al, 2014, Poelaert et al, 2015 en Metha et al, 2014) waarin oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte is onderzocht bij maligne of niet-maligne pijnpatiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie.

### 5.2 Gunstige en ongunstige effecten.

#### 5.2.1 *Koopmans et al. 2014*

In een gepoolde posthoc analyse (open-label) van gegevens van patiënten uit drie pivotal studies is het effect van oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (OXN PR) onderzocht.

#### *Opzet van de drie pivotal studies die basis vormen van de posthoc analyse*

In deze – door Mundipharma gesponsorde- dubbelblinde, gerandomiseerde pivotal studies werd oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (OXN PR) vergeleken met oxycodon met gereguleerde afgifte (oxycodon mga) bij patiënten met matige tot ernstige maligne pijn (1 studie) en matig tot ernstige niet-maligne pijn (2 studies) en opioïd geïnduceerde obstipatie.

Voorafgaand aan de randomisatie werd gedurende een run-in periode de juiste dosis oxycodon mga vastgesteld (2 studies) of stopten patiënten voorafgaand aan randomisatie met hun huidige opioïd behandeling (equivalent van oxycodon mga 20-80 mg/dag) (1 studie). Gedurende de studieperiode konden bisacodyl (10 mg/dag) en oxycodon 'immediate release tabletten' (Oxy IR) als rescuemedicatie worden gebruikt. De uitkomstmaten waren darmfunctie (BFI) en pijn (BPI-short form). Daarnaast werden het gebruik van bisacodyl en de veiligheid van OXN PR gemeten gedurende de studies. In de studie met maligne pijnpatiënten was de behandelduur 4 weken met een OXN PR behandeldosis tussen de 20 en 120 mg/dag. In de twee studies met niet-maligne pijnpatiënten was de behandelduur 12 weken en de OXN PR behandeldosis lag tussen 20 en 50 mg/dag gedurende 12 weken.

#### *Posthoc analyse (open label)*

Uit de OXN PR behandelarmen van deze drie studies is een subgroep van patiënten (n= 75) geselecteerd die bij aanvang (voor randomisatie) van de pivotal studie laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie had (refractair voor tenminste twee laxantia van een verschillende therapeutische klasse). Het hebben van laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC) is in deze posthoc analyse gedefinieerd als < 3 darmledigingen per week en een BFI > 28.8. Van deze groep patiënten worden de resultaten voor- en na de behandeling met OXN PR gerapporteerd.

Er waren 40 (53.3%) maligne pijnpatiënten (mediane leeftijd 62 jaar, 47.5% vrouw) weken en 35 (46.7%) niet-malige pijnpatiënten (mediane leeftijd 62 jaar, 71.4% vrouw). Er waren geen verschillen in demografische kenmerken tussen de maligne en niet-maligne pijnpatiënten.

De gemiddelde BFI score bij screening was 62.5 (SD 18.7) en was vergelijkbaar voor maligne pijnpatiënten (62.8 (SD 17.4)) en niet-maligne pijnpatiënten (62.1 (SD 20.4)). Aan het einde van de dubbelblinde fase was de BFI score afgenomen met 21.2 punten (SD 28.8) voor de hele groep en was gemiddeld 43.0 (SD 31.1). Bij de maligne pijnpatiënten nam de BFI score gemiddeld met 19 punten af (SD 28.9) na gemiddeld 24.7 dagen behandelen. Bij de niet-maligne pijnpatiënten nam de BFI score gemiddeld met 23.3 punten af (SD 29.0) na 69.5 dagen behandelen. De afname in BFI scores was statistisch significant en klinisch relevant ( $\geq 12$  punten afgenomen) in beide groepen patiënten (tabel 2).

Binnen de eerste 2 weken van de behandeling nam de proportie patiënten met een normale BFI score ( $\leq 28.8$ ) toe van 9.5% in de gehele groep (maligne en niet-maligne pijnpatiënten: resp. 5.1% en 14.3%) naar 31.9% in de gehele groep (maligne en niet-maligne: resp. 27.8% en 36.4%). Op dag 15 was de proportie patiënten met een normale BFI score 43.1% (maligne 36.3% en niet-maligne 50.0%). Op dag 29 nam de proportie patiënten met een normale BFI af naar 32.3% in de gehele groep (maligne 22.2% en niet-maligne 44.8%). Op dag 85 was de proportie niet-maligne pijnpatiënten met een normale BFI score 40% (tabel 2).

Er was geen significant verschil in de gemiddelde pijn bij start en einde van de dubbelblinde behandel fase met OXN PR voor de geanalyseerde groep.

Alle patiënten gebruikten tenminste twee laxantia van verschillende therapeutische klasse bij start van de studie; contact laxantia, osmotische laxantia werden het meest gebruikt (96% en 89.3% respectievelijk) en klysma's, weekmakers en andere laxantia werden minder vaak gebruikt (10.7%, 5.3% en 16.0% respectievelijk). Gedurende de behandelperiode startte geen patiënt met laxantia, terwijl 36% stopte met het gebruik van laxantia.

In totaal gebruikte 48 patiënten (64%) bisacodyl (rescue medicatie) gedurende de behandelperiode. Het gebruik van bisacodyl was meer frequent in maligne pijnpatiënten dan in niet-maligne pijnpatiënten (82.5% vs. 42.9%) (tabel 2). Het gebruik van pijnrescue (Oxy IR) medicatie nam af in beide groepen patiënten; maligne 3.93 mg naar 1.25 mg ( $p = 0.0018$ ) en niet-maligne van 5 mg naar 0.3 mg ( $p = 0.006$ ).

Ernstige complicaties werden meer gerapporteerd bij maligne pijnpatiënten (25%) dan bij niet-maligne pijnpatiënten (2.9%). Vier maligne pijnpatiënten overleden gedurende de studietoestand, maar dit werd niet gerelateerd aan de studiemedicatie. Gedurende de dubbelblinde fase waren de meest gerapporteerde complicaties misselijkheid (9.3%), obstipatie (9.3%) en overgeven (8.0%).

Tabel 2. Effectiviteit van OXN PR bij maligne (n = 40) en niet-maligne (n = 35) pijnpatiënten met laxans-refractaire OIC in posthoc analyse.

Uitkomstmaat	Type patiënt	Pre	Post (na 4 of 12 weken) *	Vershil pre-post	Gedurende studietoestand
<b>BFI</b> Gem (SD)	Maligne	62.8 (17.4)		- 19.0 (28.9)	
	Niet-maligne	62.1 (20.4)		- 23.3 (29.0)	
	Totale groep	62.5 (18.7)	43.0 (31.1)	- 21.2 (28.8)	
<b>% patiënten met BFI <math>\leq 28.8</math> in %</b>	Maligne	5.1	22.2		
	Niet-maligne	14.3	40.0		
<b>Gebruik rescue laxantia (bisacodyl)</b>	Maligne				82.5%
	Niet-maligne				42.9%
	Totale groep				64.0%

--	--	--	--	--	--

Maligne pijnpatiënten werden 4 weken behandeld met OXN PR, niet-maligne pijnpatiënten werden 12 weken behandeld met OXN PR; BFI= Bowel Function Index. BFI = Bowel Function Index; Gem = gemiddelde; SD = standaarddeviatie; 95%BI = 95% Betrouwbaarheidsinterval. Een afname met > 12 units op de BFI is klinisch relevant.

### 5.2.2

#### *Poelaert et al. 2015*

In een observationele real-life studie in België is het effect van een 12 weekse behandeling met oxycodon/naloxon met geregleerde afgifte (OXN PR; dosis voorgeschreven volgens SPC) op de pijnafname en de opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC) onderzocht.

Patiënten ( $\geq 18$  jaar) met ernstige chronische (maligne of niet-maligne) pijn die tenminste 30 dagen behandeld waren met oxycodon met geregleerde afgifte (oxycodon mga) en daarbij onvoldoende pijnafname en/of onaanvaardbare complicaties ervaarden kwamen in aanmerking voor deze studie. Zij hadden allemaal laxans-refractaire OIC (Bowel Function Index  $\geq 28.8$  ondanks gebruik van twee laxantia van een verschillende therapeutische klasse) gedurende de behandeling met oxycodon mga.

68 Patiënten hebben deelgenomen aan de studie, daarvan had 5.9% maligne pijn en 91.2% niet-maligne pijn. De gemiddelde leeftijd was 59.8 jaar (SD 13.3) en 67.7% was vrouw. De meest voorkomende oorzaken van pijn waren lage rugpijn (41.9%), neuropathische pijn (35.5%) en artrose (30.6%). Patiënten switchten bij het begin van de studie direct van oxycodon mga naar OXN PR; de oxycodon dosis bleef daarbij gelijk. Gebruik van laxantia en andere comedicatie was toegestaan gedurende de OXN PR behandeling.

Primaire uitkomstmaat was het percentage responders na 12 weken behandelen. Responder was gedefinieerd als: geen verergering van pijn en een afname in BFI score van  $\geq 12$  units of een BFI  $\leq 28.8$  na 12 weken behandelen. Secundaire uitkomstmaten waren gebruik van laxantia en pijnrescue medicatie, kwaliteit van leven en veiligheid. De volledige analyse populatie bestond uit 68 patiënten. Hiervan maakten 91% de volledige studie af. Drie patiënten besloten zelf om te stoppen; één vanwege een complicatie en twee vanwege een andere reden.

De BFI nam significant af met 48.5 units (95% BI 44.4-52.7) na 12 weken behandelen. De BFI verbeterde met gemiddeld 3.4 units (95%BI -3.8;-3.0) per week. Na vier weken behandelen was de verbetering op de BFI klinisch relevant met een gemiddelde afname van 13.6 units (95%BI 12-15.2) (tabel 3). Na zes weken behandelen was de gemiddelde BFI voor alle patiënten  $\leq 28.8$  units.

De pijn nam significant af met gemiddeld 2.1 units (95% BI 1.66-2.54) na 12 weken behandelen. Onder de volledige analyse populatie werden 58 van de 61 patiënten als responder gekwalificeerd (95.1% (95%BI 86.0-98.9) (tabel 3).

Het aantal patiënten dat laxantia gebruikte nam significant af van 65 patiënten (95.6%) bij de start van de studie tot 24 patiënten (38.7%) na 12 weken behandelen (tabel 3). Binnen de groep patiënten die nog laxantia gebruikte rapporteerde > 80% een afname in het gebruik van laxantia.

Het aantal patiënten dat pijnrescue medicatie gebruikte nam significant af van 44 patiënten (64.7%) naar 26 patiënten (41.9%) na 12 weken behandelen ( $p < 0.001$ ). De meerderheid van de patiënten gebruikte oxycodon als rescuemedicatie.

De kwaliteit van leven verbeterde significant na 12 weken behandelen. De EQ-5D score nam significant toe met 0.275 unit (95% BI 0.202-0.347,  $p < 0.001$ ); de EQ-5D VAS health score nam significant toe met gemiddeld 25.2 units (95% BI 20.1-30.3,  $p < 0.001$ ).

Twee patiënten (2.9%) rapporteerde een complicatie. Eén patiënt rapporteerde



euforie en slaperigheid bij visite 2 (na de OXN PR dosis titratie) en één patiënt rapporteerde een epileptische aanval bij visite 2, die niet gerelateerd was aan de behandeling met OXN PR. Complicaties waren van matige intensiteit en met medicatie verdwenen deze complicaties. Er werden gedurende de studie geen ernstige complicaties gerapporteerd.

Tabel 3. Effectiviteit van OXN PR bij maligne (n = 4) en niet-maligne (n = 62) pijnpatiënten met laxans-refractaire OIC.

Uitkomstmaat	Pre	Post (na 12 weken)	Vershil Pre-Post
<b>BFI</b> Gem (SD)	70.8 (16.2)	21.3 (13.2)	- 48.5 (44.4-52.7), p < 0.001
<b>Pijn NRS</b> Gem (SD)	6.8 (1.5)	4.6 (1.5)	- 2.1 (1.66-2.54), p < 0.001
<b>% responders</b> Gem (95% BI)		95.1 (86.0-89.9)	
<b>Gebruik laxantia</b> n (%)	65 (95.6)	24 (38.7)	

BFI = Bowel Function Index; Gem = gemiddelde; SD = standaarddeviatie; 95%BI = 95% Betrouwbaarheidsinterval. Een afname met > 12 units op de BFI is klinisch relevant. Responder = geen verergering van pijn en een afname in BFI score van ≥ 12 units of een BFI ≤ 28.8 na 12 weken behandelen.

### 5.2.3

#### *Metha et al. 2014*

In een 12 weken durend observationele single center studie is het effect van oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte (OXN PR) op kwaliteit van leven, darmfunctie en pijn onderzocht bij 28 niet-maligne pijnpatiënten met opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC) waarbij laxantia niet werden getolereerd of waarbij laxantia geen effect hadden. De diagnose van OIC was gebaseerd op het aantal darmledigingen gerapporteerd door de patiënt. Alle patiënten startten met 10 mg oxycodon/5 mg naloxon tabletten mga. Patiënten werden getitreerd op het analgetische effect. Zestien patiënten rondde de studie volledig af. Van de 12 patiënten die gedurende de studie stopten, stopten vijf patiënten na 1 week behandelen en zeven patiënten na vier weken behandelen. Drie patiënten stopten vanwege diarree of onvoldoende effect; van de overige negen patiënten is dit niet bekend (loss-to-follow-up). De gemiddelde leeftijd van de 16 patiënten die de behandeling afmaakten was ca. 56 jaar. De darmfunctie verbeterde significant. De BFI score was bij baseline 79.20 (SD 19.98) (n = 28); na 12 weken behandelen was de gemiddelde BFI score 26.04 (SD 30.11) (n = 16). Er was geen verschil in de pijn na 12 weken behandelen ten opzichte van voor de behandeling met OXN PR (tabel 4).

Tabel 4. Effectiviteit van OXN PR bij niet-maligne pijnpatiënten met laxans-refractaire OIC.

Uitkomstmaat	Pre (n = 28)	Post (na 12 weken) (n = 16)
<b>BFI</b> Gem (SD)	79.29 (19.98)	26.04 (30.11), p = 0.004
<b>PAC-QoL</b> Gem (SD)	2.09 (0.75)	0.48 (0.59), p = 0.005
<b>BPI</b> Gem (SD)	83.71 (14.64)	81.13 (16.48), p = 0.078

BFI = Bowel Function Index; Gem = gemiddelde; SD = standaarddeviatie; 95%BI = 95% Betrouwbaarheidsinterval. Een afname met > 12 units op de BFI is klinisch relevant. BPI = Brief Pain Inventory; PAC-QoL = Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire.

### 5.3

#### **Standpunten in het buitenland**

Momenteel wordt Targinact® niet vergoed in Nederland, Denemarken en Canada. Targinact® wordt vergoed in Duitsland, Italië, Ierland, Slowakije, Spanje, Zwitserland, Tsjechië, Groot-Brittannië en Polen. In een aantal landen is er sprake van een conditionele vergoeding: Zweden (oxycodon voorbehandeling en laxans-refractaire OIC), Slovenië (chronische pijn, voorbehandeling met opioïden en

laxans-refractaire OIC), Bulgarije (alleen voor maligne pijn), Noorwegen (alleen voor maligne pijn en laxans-refractaire OIC).

#### 5.4 Overwegingen

Voor patiënten met maligne en niet-maligne pijn en laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie kan oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte een mogelijk alternatief zijn.

Er zijn geen direct vergelijkende studies waarin oxycodon/naloxon wordt vergeleken met placebo of met een opioïd en een optimaal laxans regime bij deze geselecteerde groep patiënten.

In drie kleine – door fabrikant gesponsorde- niet gerandomiseerde studies, waaronder een post-hoc analyse - is het effect van oxycodon/naloxon onderzocht bij patiënten met matige tot ernstige maligne of niet-maligne pijn en laxans-refractaire OIC die niet uitkwamen met een optimaal laxans regime.

Uit deze studies blijkt dat oxycodon/naloxon met gereguleerde afgifte bij matige tot ernstige pijnpatiënten kan leiden tot een klinisch relevante verbetering (gemiddelde BFI afname  $\geq 12$  units) van de darmfunctie. Een deel van de beide typen pijnpatiënten bereikt zelfs een BFI score  $\leq 28.8$  wat betekent dat er geen symptomen van obstipatie meer zijn. De kans hierop is wel groter voor niet-maligne pijnpatiënten (26%) dan maligne pijnpatiënten (17%) (Koopmans et al. 2014).

In de real-life studie van Poelaert et al. 2015 werd een bredere definitie voor responder gehanteerd en daarmee was het percentage responders in deze studie hoger (95%). Dit indiceert dat bijna alle patiënten geen pijn en/of een verbetering in pijnscore ervaarden met een klinisch relevante verbetering van OIC of zelfs geen obstipatie meer ervaarden vergeleken met de voorgaande behandeling met oxycodon mga en een optimaal laxans regime.

Het gebruik van laxantia en pijnrescuemedicatie is in twee studies gerapporteerd en nam af. De kwaliteit van leven is ook in twee studies beoordeeld en deze verbeterde tijdens gebruik van oxycodon/naloxon.

De resultaten suggereren dat de behandeling effectief kan zijn voor een geselecteerde groep patiënten. Bij deze specifieke groep patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie zijn echter slechts open studies en een posthoc analyse gepubliceerd, waardoor het vertrouwen in de gepresenteerde resultaten laag is. Daarnaast ontbreken studies op basis waarvan een (in)directe vergelijking kan worden gemaakt van oxycodon/naloxon met de gebruikelijke behandeling bij deze geselecteerde groep patiënten.

#### 5.5 Conclusie

Bij de behandeling van pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, heeft oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde bij patiënten die niet uitkomen met een optimaal laxans regime, vanwege het ontbreken van voldoende gegevens.

## 6 Literatuur

Koopmans G, Simpson K, De Andres J, et al. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodon/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate to severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Current Medical Research & Opinion* 2014;11:2389-96.

Poelaert J, Koopmans-Klein G, Diah A, et al. Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation. *Clinical Therapeutics* 2015. Article in press.

Metha V, Alaward S, Kuravinakop S, et al. Effect of a fixed-dose opioid agonist/antagonist on constipation in patients on long-term opioids for non-malignant pain unable to tolerate laxatives. *Pain Physician* 2014;17:415-424.

Diemel JM, Van der Hurk APIM, Muris JWM. NHG Standaard obstipatie 2010. *Huisarts Wet* 2010;53:484-98.

Graeff de A, Krol RJA. Landelijke richtlijn obstipatie. Versie 2.0. 2009. <http://www.oncoline.nl/obstipatie>

Pijn bij kanker. Landelijke richtlijn versie 1.1. Landelijke richtlijnwerkgroep pijn bij kanker; 2008.

CVZ. CFH-rapport 2008. Methylalntrexon (Relistor®).

Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of Pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101:17-24.

Rentz AM, Van Hanswijck de Jonge P, Leyendecker P, et al. Observational, nonintervention, multicenter study for Validation of the bowel function index for constipation in European Countries. *Curr Med Res Opin* 2011;27:35-44.

Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, et al. Validation of the bowel function index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *Journal of Medic Economics* 2009;12:371-83.

Ueberall AM, Muller-Lissner S, Buschmann-Kramm, et al. The bowel function index for evaluation constipation in pain patients. Definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *The journal of International Medical Research* 2011;39:41-50.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde en geëxcludeerde studies

Publicatie	Reden van exclusie
1. Poelaert J, Poelaert J, Koopmans-Klein G, et al. Treatment With Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Improves Pain Relief and Opioid-Induced Constipation Compared With Prolonged-Release Oxycodone in Patients With Chronic Severe Pain and Laxative-Refractory Constipation. Clin Ther 2015; aheadofprint Mar 7.	X
2. Hesselbarth S, Hermanns K, Oepen P. Prolonged-release oxycodone/naloxone in opioid-naive patients - subgroup analysis of a prospective observational study. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 457-64.	Niet laxans-refractaire OIC patiënten
3. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. Support Care Cancer 2015; 23: 823-30.	Niet laxans-refractaire OIC patiënten
4. Blagden M, Hafer J, Duerr H, et al. Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. Neurogastroenterol Motil 2014; 26: 1792-801.	Niet laxans-refractaire OIC patiënten
5. Koopmans G, Simpson K, De Andres J, et al. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. Curr Med Res Opin 2014; 30: 2389-96.	X
6. Mehta V, Alaward S, Kuravinakop S, et al. Effect of a fixed-dose opioid agonist/antagonist on constipation in patients on long-term opioids for non-malignant pain unable to tolerate laxatives. Pain Physician 2014; 17: 415-24.	X
7. Lazzari M, Sabato AF, Caldarulo C, et al. Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis. Curr Med Res Opin 2014; 30: 555-64.	Niet laxans-refractaire OIC patiënten
8. Leppert W. Oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced bowel dysfunction. Curr Drug Targets 2014; 15: 124-35.	Niet laxans-refractaire OIC patiënten
9. Gatti A, Casali M, Lazzari M, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in nonmalignant pain: single-center study in patients with constipation. Adv Ther 2013; 30: 41-59.	Niet laxans-refractaire OIC patiënten

**Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 18 mei 2015**  
**24<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen**

**Agendapunt 8**

5 **oxycodon/naloxon met verlengde afgifte (Targinact®), 1B**

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Het is een herbeoordeling en gaat om het verzoek tot opname in het GVS en wel voor een subgroep binnen de geregistreerde indicatie; patiënten met ernstige (maligne en niet-maligne) pijn en laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC). Er is beperkt bewijs (drie kleine studies).

FT-rapport

Discussie

15 De referent vindt het bewijs 'dun' en ziet een beperkte plaats voor het middel. Voor de patiënten wordt het naar het toilet gaan makkelijker, maar de pijn blijft hetzelfde. Het is moeilijk te beoordelen of de klachten van deze patiënten minder worden doordat zij Targinact® gebruiken of dat dit komt doordat zij andere middelen niet meer gebruiken. De referent vindt dat Targinact® een redmiddel kan zijn voor een beperkte groep patiënten. De referent vraagt of het te verklaren is dat het aantal patiënten met maligne pijn, dat voor het middel in aanmerking komt, kleiner is dan het aantal patiënten met benigne pijnen. De andere referent onderschrijft de conclusies dat het bewijs 'dun' is en twijfelt of het om onafhankelijke RCT's gaat. Het Zorginstituut bevestigt dat het om door de fabrikant gesponsorde studies gaat.

20 De referent twijfelt ook over de kwaliteit van de post-hoc analyses die zijn uitgevoerd. Voornamelijk vanwege de betrokkenheid (niet onafhankelijk) van degenen die deze hebben uitgevoerd.

25 De observationele studie ziet er goed uit, maar hier zit geen blinde beoordeling in. De referent kan zich in de conclusies vinden, maar stelt voor om te adviseren het middel alleen met restricties in de markt te zetten, zoals dit ook in andere landen is gebeurd. Het middel kan voor een aantal patiënten een oplossing bieden, maar er zijn ook alternatieve middelen te krijgen.

30 Een WAR-lid spreekt haar verbazing uit dat dit dossier op basis van de huidige studies aan de WAR is voorgelegd, omdat het buiten de criteria valt die het Zorginstituut hanteert.

35 Het Zorginstituut licht toe dat een fabrikant een herbeoordeling mag aanvragen indien er nieuwe gepubliceerde studies zijn. Het Zorginstituut heeft bij de fabrikant aangegeven dat zij alleen een beperkte (afgebakende) plaats voor het middel zien met een nauw omschreven patiëntenpopulatie. Dit heeft geresulteerd in het voorliggende dossier.

Een WAR-lid vraagt wat het contrast van oxycodon/naloxon versus oxycodon is? De studies laten deze verschillen niet zien. De WAR vindt dat dit helder moet zijn.

40 Besloten wordt om de fabrikant om deze aanvullende informatie te vragen. Op basis van de gepresenteerde studies is de WAR van mening dat het middel geen therapeutische meerwaarde heeft. De WAR is van mening dat de fabrikant voldoende tijd heeft gehad om goede studies uit te voeren.

FT-rapport

45 Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR adviseert het Zorginstituut dat bij de behandeling van pijn, waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, oxycodon/naloxon een therapeutische minderwaarde heeft bij patiënten die niet uitkomen met een optimaal laxans regime. Reeds bij de beoordeling in 2009 heeft de CFH geconcludeerd dat oxycodon/naloxon niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS en dat het middel bij een positief besluit opgenomen dient te worden op bijlage 1B. Deze conclusie blijft ongewijzigd.

50 Aan de fabrikant wordt aanvullende informatie gevraagd.

55

## **Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 26 oktober 2015**

### **29<sup>e</sup> vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen**

#### **5 Agendapunt 5 oxycodon/naloxon met verlengde afgifte (Targinact®), 1B;**

##### Inleiding

10 Het betreft de tweede bespreking. Het gaat om een herbeoordeling en om het verzoek tot opname in het GVS en wel voor een subgroep binnen de geregistreerde indicatie, namelijk patiënten met ernstige (maligne en niet-maligne) pijn en laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC).

15 De fabrikant heeft een reactie gestuurd op ons conceptrapport en vier anesthesiologen hebben gezamenlijk een brief ingediend waarin zij pleiten voor het vergoeden van Targinact. Zowel de fabrikant als de behandelaren dragen geen nieuwe wetenschappelijke literatuur aan die aanleiding vormt om onze conclusie therapeutische minderwaarde aan te passen.

##### Discussie

20 De WAR heeft geen op-, aanmerkingen of vragen en delen de mening van ZIN dat de aangedragen literatuur en argumenten door de fabrikant en behandelaren geen aanleiding geven om de conclusie therapeutische minderwaarde aan te passen. Met als belangrijk punt dat de aangedragen literatuur niet specifiek over de subgroep gaat waarvoor de fabrikant een meerwaarde claimt.

##### Advies van de WAR aan ZIN

25 Het advies van de WAR aan ZIN is dat bij de behandeling van pijn waarvoor een adequate behandeling met opioïden noodzakelijk is, specifiek bij patiënten met laxans-refractaire opioïd geïnduceerde obstipatie, oxycodon/naloxon met verlengde afgifte een therapeutische minderwaarde heeft bij patiënten die niet uitkomen met een optimaal laxans regime.