

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 januari 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2649986

Datum
8 mei 2006

Ons kenmerk
PAK/26037603

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/08: fentanyl oromucosaal (Actiq®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 januari 2006 heeft u het CVZ verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot fentanyl zuigpastilles met integrale applicator voor oromucosaal gebruik (Actiq®). De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond en de overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/08.

Fentanyl oromucosaal is bestemd voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïd tegen chronische kankerpijn ontvangen.

Volgens CFH-rapport 06/08 is fentanyl oromucosaal niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat het middel niet kan worden geplaatst op bijlage 1A.

Bij de behandeling van acuut optredende, onvoorspelbare doorbraakpijn bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met langwerkende opioïden heeft fentanyl oromucosaal een therapeutische meerwaarde vanwege de snel intredende werking. De schatting van de kosten-effectiviteit van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine is redelijk onderbouwd. De gebruikte uitkomstmaten bemoeilijken echter een vergelijking met andere interventies, hetgeen de waarde van deze schatting voor besluitvorming belemmert. Drie jaar na opname in het GVS zullen, aannemende dat dan de maximale marktpenetratie wordt bereikt van 30%, de meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de 2,9 en 3,8 miljoen euro bedragen.

Concluderend adviseert het CVZ u om fentanyl oromucosaal op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

CFH-rapport 06/08

fentanyl oromucosaal (Actiq®)

Op 4 april 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

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

Volgnummer

26037631

Afdeling

PAKKET

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	fentanyl oromucosaal (Actiq®)
1		Voorstel fabrikant
1		Beoordeling opname in het GVS
1		Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
2		Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2		Conclusie plaats fentanyl oromucosaal (Actiq®) in het GVS
2		Therapeutische waardebeoordeling
3		Onderbouwing doelmatigheid
3		Kostenconsequentieraming
4		Eindconclusie
4		Literatuur
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 januari 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Actiq®
3. FarmacoEconomisch rapport Actiq®
4. Kostenconsequentieraming Actiq®

1. Inleiding

In de brief van 6 januari 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Actiq®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. fentanyl oromucosaal (Actiq®)

Samenstelling

Actiq®. Zuigpastille met integrale applicator voor oromucosaal gebruik 200 microg, 400 microg, 600 microg, 800 microg, 1200 microg, 1600 microg.

Geregistreerde indicatie

Voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïde tegen chronische kankerpijn ontvangen.

Voorstel fabrikant

Plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Hiervoor komen in aanmerking kortwerkende opioïden, te weten morfine met directe afgifte (Sevredol®, Oramorph®), oxycodon met directe afgifte (Oxynorm®) en hydromorfon met directe afgifte (Palladon®); deze zijn opgenomen in cluster ON02AAAO V. Het cluster ON02AAAO V bevat echter zowel preparaten voor directe afgifte alsook met gereguleerde afgifte.

De criteria voor onderlinge vervangbaarheid zijn:

1. gelijksoortig indicatiegebied,
2. gelijke toedieningsweg,
3. bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie,
4. géén klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Fentanyl oromucosaal is geregistreerd voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïde tegen chronische kankerpijn ontvangen. Morfine en oxycodon met directe afgifte zijn geregistreerd voor de bestrijding van ernstige pijn die behandeling met (sterk werkende) opioïden noodzakelijk maakt; hydromorfon met directe afgifte voor de behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten.

Conclusie: Kortwerkende opioïden kunnen zowel bij chronische als acute pijn worden gebruikt en tevens bij patiënten die nog geen opioïden ontvangen. Het indicatiegebied van fentanyl oromucosaal is smaller dan dat van de overige opioïden met

directe afgifte.

**Gelijke
toedieningsweg**

Bij de oromucosale toediening van fentanyl wordt 25% geabsorbeerd door het mondslijmvlies en wordt de rest doorgeslikt. Het kan worden beschouwd als een orale toedieningsweg. Morfine, oxycodon en hydromorfon met directe afgifte worden oraal toegediend.

Conclusie: Er zijn geen verschillen in toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Fentanyl oromucosaal kan bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar worden toegepast evenals hydromorfon met directe afgifte. Morfine en oxycodon kunnen eveneens worden toegepast bij kinderen van 6-12 jaar.

Conclusie: Er zijn geen verschillen in leeftijdscategorie.

**Klinisch relevante
verschillen in
eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van oromucosaal fentanyl, dat als bijlage is bijgevoegd. Oromucosaal fentanyl is een snel (binnen 15 min) en kort werkend (ca 2 uur) opioïde met een Tmax van 20-40 min na begin inname zuigpastille. De werking van de orale kortwerkende opioïden treedt langzamer in met een Tmax van 30-90 en een werkingsduur variërend van 3-6 uur (afhankelijk van het middel).

Conclusie: Oromucosaal fentanyl heeft een snellere en kortere werkingsduur in vergelijking tot de orale kortwerkende opioïden.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Het indicatiegebied van fentanyl oromucosaal is smaller dan dat van de overige opioïden met directe afgifte en de werkingsduur is sneller en korter. Fentanyl oromucosaal kan daarom niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met overige opioïden met directe afgifte.

Conclusie plaats fentanyl oromucosaal (Actiq®) in het GVS

Fentanyl oromucosaal kan niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met overige opioïden met directe afgifte.

Het kan niet worden opgenomen op bijlage 1A.

Om in aanmerking te komen voor opname in het GVS is een oordeel van belang over de therapeutische waarde en de doelmatigheid van fentanyl oromucosaal.

Therapeutische waardebeoordeling

Doorbraakpijn is een episodische matig tot ernstige pijn toename bij verder goed gereguleerde pijn bij kanker. Er zijn verschillende typen doorbraakpijn. De belangrijkste groep is incidentpijn (pijn rondom bepaalde activiteiten van de patiënt of tijdens verzorging). Hierbij dient een onderscheid te worden gemaakt tussen voorspelbare en onvoorspelbare pijn. Daarnaast is er de pijn die optreedt aan het einde van een doseringsinterval (3^e dag van de behandeling met

transdermaal fentanyl, 8-12 uur na inname oraal morfine). Tenslotte is er de spontaan, zelfs in rust optredende pijn. Er is geen evidence based behandeling van doorbraakpijn. Volgens Nederlandse (IKC) en internationale (WHO)richtlijnen wordt bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met persisterende pijn een kortwerkend opioïd met directe werking toegepast. Nadeel van orale kortwerkende middelen is dat morfine pas na 30-60 min begint te werken en dat de werking ca 4 uur aanhoudt. Bij snelle onvoorspelbare kortdurende doorbraakpijn betekent dit dat de patiënt onvoldoende pijnstilling ervaart aan het begin van de doorbraakpijnepisode en dat de patiënt gedurende 1-2 uur gesedeerd kan zijn. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt oromucosaal fentanyl werkzaam in vermindering van doorbraakpijn bij kankerpatiënten die tevens een onderhoudsdosering langwerkende opioïden ontvingen. Een goede vergelijking met orale kortwerkende opioïden is niet mogelijk. Wel is duidelijk dat met oromucosaal fentanyl een snellere kortdurende pijnverlichting wordt bereikt dan met kortwerkende opioïden. De bijwerkingen van oromucosaal fentanyl lijken niet significant te verschillen van de gebruikelijke bijwerkingen met opioïden. De toepasbaarheid van oromucosaal fentanyl is beperkter dan die van de andere orale kortwerkende opioïden, met name omdat het niet kan worden toegepast bij kinderen en adolescenten, bij patiënten die niet eerder opioïden ontvingen en omdat maximaal 4 maal per dag mag worden toegediend.

Conclusie: Bij de behandeling van acuut optredende onvoorspelbare doorbraakpijn bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met langwerkende opioïden heeft oromucosaal fentanyl een therapeutische meerwaarde.

Onderbouwing doelmatigheid

De door de fabrikant uitgevoerde kosten-effectiviteitsanalyse wordt beperkt door een gebrek aan utiliteits- en kostengegevens. Ondanks deze beperkingen geeft de analyse een redelijk onderbouwde schatting van de kosten-effectiviteit van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine, liggend tussen de €58,50 en €103,60 per additioneel effectief behandelde episode en tussen € 6,37 en € 26,59 per voor pijnintensiteit gecorrigeerd uur. De gebruikte uitkomstmaten bemoeilijken echter een vergelijking met andere interventies, hetgeen de waarde van deze schatting voor besluitvorming belemmert.

Kostenconsequentieraming

De meerkosten van Actiq® bedragen 1 jaar na opname in het GVS tussen de 1,4 en 1,9 miljoen euro bij 15% marktpenetratie. Drie jaar na opname in het GVS zullen, aannemende dat dan de maximale marktpenetratie wordt bereikt van 30%, de meerkosten van Actiq® ten laste van het farmaciebudget tussen de 2,9 en 3,8 miljoen euro bedragen.

De kosten van Actiq® bedragen dan tussen 3 en 4 miljoen euro. Op basis van de in de kostenconsequentieraming gestelde aannames komen de verwachte meerkosten aanzienlijk hoger uit dan de meerkosten die de fabrikant verwacht op basis van verkopen in het buitenland, namelijk tussen € 400.000 en € 900.000 op jaarbasis, drie jaar na opname in het GVS. De raming van de fabrikant kan echter niet worden overgenomen aangezien onduidelijk is hoe verschillen tussen landen in bijvoorbeeld prevalentie van kanker, behandelmethoden, bekostigings- en vergoedingssystematiek, marketinginspanning en mate van thuisbehandeling van invloed zijn op de vertaling naar de Nederlandse situatie.

Eindconclusie

Fentanyl oromucosaal is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan dan ook niet worden geplaatst in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen op bijlage 1A. Bij de behandeling van acuut optredende onvoorspelbare doorbraakpijn bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met langwerkende opioïden heeft oromucosaal fentanyl een therapeutische meerwaarde. De schatting van de kosten-effectiviteit van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine is redelijk onderbouwd. De gebruikte uitkomstmaten bemoeilijken echter een vergelijking met andere interventies, hetgeen de waarde van deze schatting voor besluitvorming belemmert. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

Literatuur

Zie Farmacotherapeutisch rapport .

3. Conclusie

Fentanyl oromucosaal is niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Actiq® heeft een therapeutische meerwaarde bij acuut optredende onvoorspelbare doorbraakpijn bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met langwerkende opioïden. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders

Farmaco Economisch rapport fentanyl oromucosaal (Actiq®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel fentanyl oromucosaal (Actiq®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vergelijkende behandeling	In de kosten-effectiviteitsanalyse wordt fentanyl oromucosaal vergeleken met orale opioïden en met “conventionele behandeling” (voornamelijk oraal morfine).
Effecten	Gehanteerde effectmaten zijn het aantal effectief behandelde episodes, gedefinieerd als een meer dan 33% afname in Pain Intensity Difference score binnen 15 minuten en ‘voor intensiteit-van-pijn-gecorrigeerd-uur’ op basis van de ‘summed pain intensity differences (SPID), welke een schatting geeft van de oppervlakte onder de tijd-analgetische curve. In de analyse over 3 maanden is uitgegaan van een schatting van gemiddeld 39.1 effectief behandelde episodes en 266 (resp. 230) SPID-uren met oraal morfine en gemiddeld 50.1 effectief behandelde episodes en 309 (resp. 329) SPID-uren met fentanyl oromucosaal per patiënt.
Kosten	Incrementele kosten over een periode van 3 maanden worden geschat op € 1147,- en € 649,- per patiënt indien wordt uitgegaan van respectievelijk €0,- en €500,- aan mogelijke besparingen.
Doelmatigheid	Uit de base case analyse volgt een schatting van de incrementele kosten van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine liggend tussen de €58,50 en €103,60 per additioneel effectief behandelde episode en tussen €6,37 en €26,59 per voor intensiteit-van-pijn-gecorrigeerd-uur. Bij een drempelwaarde tussen 0,5 en 0,6 episodes per dag wordt het gebruik van fentanyl oromucosaal kostenbesparend.
Eindconclusie	De door de fabrikant uitgevoerde kosten-effectiviteitsanalyse wordt beperkt door een gebrek aan utiliteits- en kostengegevens. Ondanks deze beperkingen geeft de analyse een redelijk onderbouwde schatting van de kosten-effectiviteit van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine, uitgedrukt in kosten per additioneel effectief behandelde episode en kosten per voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur. De gebruikte uitkomstmaten bemoeilijken echter een vergelijking met andere interventies, hetgeen de waarde van deze schatting voor besluitvorming belemmert.

2. Inleiding

Fentanyl oromucosaal is geïndiceerd voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïde tegen chronische kankerpijn ontvangen. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande chronische pijn die reeds gecontroleerd wordt. De fabrikant claimt dat fentanyl oromucosaal doelmatig is in vergelijking met orale opioïden.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

In het vergoedingsdossier wordt voor de bepaling van de therapeutische waarde vergeleken met orale opioïden (middels een directe vergelijking), en indirect met subcutaan, intramusculair en intraveneus morfine. In de kosten-effectiviteitsanalyse wordt gebruik gemaakt van twee gerandomiseerde, klinische onderzoeken waarin respectievelijk wordt vergeleken met orale opioïden¹ en met "conventionele behandeling" (voornamelijk oraal morfine)². Een kosten-effectiviteitsanalyse in vergelijking met andere toedieningsvormen van morfine is niet uitgevoerd.

3.b. Studiepopulatie

Er is een grote spreiding in prevalentiecijfers voor chronische kankerpijn en doorbraakpijn, gegeven o.a. de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie, verschillen in gehanteerde definities en onderzoeksmethodologie. De fabrikant gaat er van uit dat 65% van de patiënten met een gecontroleerde chronische kankerpijn doorbraakpijn ervaart, met gemiddeld 1,35 episodes per dag.

De onder 5.a. en 5.b. beschreven resultaten hebben betrekking op een geselecteerde groep patiënten voor wie gedurende de run-in fase van de onderliggende klinische studie een dosering van fentanyl oromucosaal kon worden gevonden welke genoeg pijnverlichting gaf tegen acceptabele bijwerkingen. In hoeverre deze groep patiënten met die in de dagelijkse praktijk overeenkomt is onduidelijk; zo zouden er patiënten kunnen zijn met langerdurende episodes van doorbraakpijn.

In deze analyse wordt aangenomen dat voor deze patiënten na falen van fentanyl oromucosaal teruggevallen kan worden op oraal morfine (overeenkomend met het selectie criterium in de studie van Colluzzi et al., dat doorbraakpijn voor deze patiënten effectief behandeld kon worden met oraal morfine). Dit is een conservatieve aanname, aangezien er in de praktijk ook patiënten zullen zijn voor wie hiermee onvoldoende pijncontrole kan worden bereikt en overgeschakeld zal moeten worden naar een parenterale behandeling, waaraan hogere kosten zijn verbonden.

3.c. Studieperspectief

Volgens de farmaco-economische richtlijnen³ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen dienen te worden. De fabrikant geeft aan de studie volgens het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd, maar de geschatte kosten hebben alleen betrekking op de directe kosten binnen de gezondheidszorg (zie onder 4.c.).

3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De analyses zijn uitgevoerd over een periode van 3 maanden, gebaseerd op de gemiddelde behandelingsduur in een open-vervolgstudie met fentanyl oromucosaal.⁴ Deze analyseperiode is lang genoeg.

3.e Modellerings

Met een behulp van een eenvoudige beslisboom wordt een deterministische analyse uitgevoerd waarbij per behandelarm het aantal episodes worden berekend met de daaruit volgende de kosten en effecten voor beide armen. Welke kosten en de effecten worden toegerekend aan een episode is afhankelijk van de met welk middel de betreffende episode behandeld is.

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Voor het schatten van de te verwachten kosten en effecten wordt een KEA uitgevoerd. Vanwege voorsnog ontbrekende utiliteitsgegevens bij kankerpatiënten met doorbraakpijn is een KUA niet mogelijk. Er is geen analyse uitgevoerd in vergelijking met intramusculair en intraveneus morfine.

4.b. Effectparameters

Pijn heeft meerdere dimensies, de invloed van behandeling op pijn wordt vaak maar op enkele hiervan gemeten. In Coluzzi et al. (2001) worden als effectmaten gebruikt: pijnintensiteit (pain intensity scores en de hiervan afgeleide pain intensity difference (PID) scores), pijnverlichting (pain relief scores) en de global performance rating. De schaal waarop pain intensity wordt gemeten loopt van 0 ('no pain') tot 10 ('pain as bad as you can imagine').

In de huidige economische evaluatie wordt kosteneffectiviteit respectievelijk uitgedrukt in "kosten per effectief behandelde episode" en "kosten per voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur".

- Een effectief behandelde episode van doorbraakpijn wordt door Colluzzi et al. gedefinieerd als een >33% afname in PID score binnen 15 minuten. N.B. Met deze effectparameter worden veranderingen in pijn intensiteit ná 15 minuten (waar juist oraal morfine gaat werken) niet meegenomen.
- In Colluzi et al. en Hanks et al. wordt PID op verschillende momenten (0, 15, 30, 45 en 60 minuten) binnen een episode van doorbraakpijn gemeten. Hiermee wordt de 'summed pain intensity differences (SPID) score berekend, welke een schatting geeft van de oppervlakte onder de tijd-analgetische curve. De SPID is een maat die goed uitdrukking geeft aan het aspect tijd. De fabrikant gebruikt deze maat om de resultaten uit te drukken in 'voor-intensiteit-van-pijn-gecorrigeerd-uur', door de fabrikant gedefinieerd als de tijd (in uren) die wordt doorgebracht op één eenheid lagere pijnintensiteit. Echter, de CFH ziet de interpretatie van de SPID anders, omdat de gemeten effecten zijn opgetreden binnen één uur: Een gemiddelde SPID van x geeft aan dat gemiddelde episodes gekenmerkt worden door een PID van x gedurende één uur; Een verschil in gemiddeld SPID van y tussen fentanyl oromucosaal en oraal morfine geeft aan dat gemiddeld episodes behandeld met fentanyl oromucosaal gekenmerkt worden door een gemiddeld y lagere PID dan voor episodes behandeld met oraal morfine.

Omdat de bijwerkingen van OTCF niet lijken te verschillen van de bijwerkingen van oraal morfine ter behandeling van episodes van doorbraakpijn, worden bijwerkingen terecht niet meegenomen in de analyse.

4.c. Kosten

Kosten worden uitgedrukt in "kosten per episode", uitgedrukt in euro's (prijsjaar 2004). De volgende schattingen worden in de analyse meegenomen:

- kosten van behandeling van episodes van doorbraakpijn met fentanyl oromucosaal en met oraal morfine (gebaseerd op de studies van Colluzi et al. en Hanks et al.);
- het verschil in kosten van niet-medicamenteuze behandeling van patiënten mét en zonder doorbraakpijn (gebaseerd op een kostenstudie van Fortner et al.⁵).
- mogelijke besparingen door een betere behandeling van doorbraakpijn (gebaseerd op Burton et al.⁶)

Deze aanpak is niet conform de aanbevelingen van de Kostenhandleiding⁷: zo wordt slechts één kostencategorie meegenomen (de directe kosten binnen de gezondheidszorg) en zijn de gebruikte kostengegevens, afkomstig uit internationale onderzoeken, niet gevalideerd voor de Nederlandse situatie. De fabrikant benadrukt dat alle relevante directe kosten zijn

meegenomen en dat het niet meenemen van andere kostencategorieën in dit geval resulteert in een conservatieve schatting.

-Voor berekening van de kosten voor fentanyl oromucosaal is aangenomen dat er elke episode van doorbraakpijn met één dosering wordt behandeld. Voor berekening van de kosten voor orale morfine is gebruik gemaakt van de volume gegevens uit Colluzi et al. en Hanks et al., vermenigvuldigd met Nederlandse eenheidsprijzen. Daarnaast is een aantal aannames gemaakt met betrekking tot discontinuering van de medicatie voor doorbraakpijn. Eén van de (conservatieve) aannames is dat patiënten die stoppen met fentanyl oromucosaal overstappen op conventionele behandeling.

- In een studie van Fortner et al. (2002) werd aan 1000 patiënten met kanker telefonisch een aantal vragen voorgelegd betrekking tot het optreden van aan kanker gerelateerde pijn sinds diagnose. Van de 249 respondenten die gedurende enige tijd binnen deze periode onderhoudsmedicatie kregen voorgeschreven, rapporteerden 160 patiënten doorbraakpijn (door middel van een bevestigend antwoord op de vraag of zij ooit flares of pijn aanvallen tussen de geplande doseringen hadden meegemaakt). Zowel de patiënten mét doorbraakpijn als de 89 patiënten zonder doorbraakpijn werden vervolgens gevraagd naar hun aan kankerpijn gerelateerde ziekenhuisopnames (frequentie en opname duur), bezoek aan eerste hulp en artsbezoek sinds diagnose van kanker. De door de patiënt verstrekte gegevens zijn niet vergeleken met hun medisch dossier. De fabrikant heeft op basis van deze volumegegevens een ruwe schatting gemaakt van de jaarlijkse aan kankerpijn gerelateerde kosten voor respectievelijke patiënten met en zonder episodes van doorbraakpijn.

- Op basis van een klein retrospectief, niet-vergelijkend status onderzoek van Burton et al. wordt gesuggereerd dat behandeling met fentanyl oromucosaal zou kunnen leiden tot mogelijke besparingen door het voorkómen van bezoek aan eerste hulp en van ziekenhuisopnames, voor Nederland geschat op € 531,- per 3 maanden. In de analyses wordt rekening gehouden met de onzekerheid rond deze schatting.

Kortom, hoewel het aannemelijk is dat de kosten voor patiënten mét episodes van doorbraakpijn hoger zullen zijn dan voor patiënten zonder doorbraakpijn en het gebruik van fentanyl oromucosaal zou kunnen leiden tot mogelijke besparingen, zijn de gebruikte schattingen met veel onzekerheid omgeven. Hier wordt in de gevoeligheidsanalyses rekening mee gehouden.

4.d. Methode modellering

In het model, gebruikt ter berekening van het aantal episodes behandeld met fentanyl oromucosaal en met oraal morfine, worden twee armen onderscheiden: behandeling gestart met fentanyl oromucosaal en behandeling gestart met oraal morfine. Analyse periode omvat de titratiefase (5 dagen) en onderhoudsfase (91 dagen). In de fentanyl oromucosaal arm worden 3 subgroepen onderscheiden: patiënten (10,4%) die de behandeling stoppen vanwege een adverse event (en vanaf dat moment behandeld worden met oraal morfine); patiënten (3,7%) waarvoor geen effectieve dosis kan worden gevonden (deze worden vanaf het eind van de titratiefase behandeld met oraal morfine) en patiënten (85,5%) die de gedurende de gehele analyseperiode behandeld worden met fentanyl oromucosaal. Hierbij wordt aangenomen wordt discontinuering vanwege een adverse event gemiddeld na 2,5 dag (midden in de titratiefase) optreedt. De proporties worden

In de oraal morfine arm worden geen subgroepen onderscheiden: aangenomen wordt dat alle patiënten gedurende de hele analyseperiode behandeld worden met oraal morfine. Zoals reeds beschreven onder 3.b. wordt er bij de analyse uitgegaan van gemiddeld 1,35 episodes per dag.

De kosten worden berekend over zowel de titratiefase als de onderhoudsfase. Vanwege ontbrekende gegevens neemt de fabrikant aan dat er gedurende de titratiefase geen verschil is in werkzaamheid van beide middelen: het aantal effectief behandelde episodes wordt alleen berekend over de onderhoudsfase.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld.

De volgende variabelen worden in een univariate gevoeligheidsanalyse gevarieerd:

- de totale kosten (uitgaand van een mogelijke kostenbesparing tussen 0 en €500,-);
- de frequentie van episodes van doorbraakpijn (minimum 0,5 en maximum 4);
- de proportie patiënten die stopt met fentanyl oromucosaal vanwege een bijwerking of vanwege het niet vinden van een effectieve dosis (0% en verdubbeling ten opzichte van de base case analyse).
- Het incrementele effect van fentanyl oromucosaal ten opzichte van orale opioïden (80% van base case en 120% van base case).

Tevens wordt in een informele analyse nagegaan wat de kostenconsequenties zouden zijn indien patiënten die stoppen met fentanyl oromucosaal niet overstappen op orale morfine, maar op thuis toegediende intraveneuze morfine.

5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economisch dossier zijn gegeven.

5.a. Effecten

Van de 93 patiënten in Colluzi et al. die tenminsten één episode van doorbraakpijn studiemedicatie (dubbeldummy fentanyl oromucosaal of oraal morfine) ontvingen, waren 75 patiënten die zowel tenminste één episode fentanyl oromucosaal en één episode oraal morfine kregen gebruikten. Voor 42,3% van de met fentanyl oromucosaal behandelde episodes was de behandeling effectief (gedefinieerd als een meer dan 33% afname in PID score binnen 15 minuten) tegenover 31,8% van de met oraal morfine behandelde episodes (het aantal episodes wordt hierbij niet genoemd). In de analyse worden de volgende aantallen gebruikt:

Voor de vergelijkende behandeling wordt uitgegaan van 91 dagen x 1,35 episodes per dag x 31,8% effectief behandeld met oraal morfine = 39,1 effectief behandelde episodes.

Voor behandeling met fentanyl oromucosaal wordt uitgegaan van (105,4 episodes x 42,3% effectief behandeld met fentanyl oromucosaal) + (17,4 episodes x 31,8% effectief behandeld met oraal morfine) = 50,1 effectief behandelde episodes.

Gebruik makend van de gegevens van Colluzi et al. leidt tot een schatting van een gemiddelde SPID van 2,58 voor de fentanyl oromucosaal arm en 2,17 voor de oraal morfine arm. Gebruik makend van de gegevens van Hanks et al. zijn deze cijfers resp. 2,76 en 1,87. In analogie met de hierboven gegeven berekening geeft dit, gerekend over de hele analyse periode, voor de oraal morfine arm: gemiddeld 266 resp. 230 SPID-uren (oftewel: "voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerde-uren") en voor de fentanyl oromucosaal arm: gemiddeld 309 resp 329 SPID-uren, gebruik makend van de gegevens van Colluzi et al. en Hanks et al.

5.b. Kosten

Kosten van behandeling gedurende 3 maanden van doorbraakpijn met fentanyl oromucosaal en met oraal morfine worden geschat op respectievelijk €1235,- en €88,- (gebaseerd op Colluzi et al.) en op €1277 en €143 (gebaseerd op Hanks et al). Alleen de schattingen op basis van Colluzi et al. zijn in de analyse gebruikt.

Jaarlijkse kosten van niet-medicamenteuze behandeling van patiënten respectievelijk mét en zonder doorbraakpijn worden geschat op respectievelijk €1061,- en €154,- (op basis van Fortner et al.), een verschil van €907,-. Vanwege de onzekerheid rondom dit cijfer, wordt in de analyse (over een periode van 3 maanden) door een betere behandeling van doorbraakpijn uitgegaan van mogelijke besparingen tussen €0 en €500.

5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

De resultaten van de KEA waarin kosteneffectiviteit wordt uitgedrukt in "kosten per effectief behandelde episode" staan vermeld in tabel 1, uitgedrukt in "kosten per voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur" in tabel 2.

5.d. Gevoeligheidsanalyse

Voor resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses op totale kosten en frequentie van doorbraakpijn, zie tabel 1 en 2. Bij een drempelwaarde tussen 0,5 en 0,6 episodes per dag wordt het gebruik van fentanyl oromucosaal kostenbesparend.

Variatie in de proportie patiënten die stopt met fentanyl oromucosaal vanwege een bijwerking of vanwege het niet vinden van een effectieve dosis heeft nauwelijks invloed op de resultaten.

Een univariate analyse op het incrementele effect van fentanyl oromucosaal ten opzichte van orale opioïden tussen 80% en 120% laat een grote invloed op de resultaten zien: zo is de ICER (bij geen besparingen en 1,35 episodes per dag) dan respectievelijk €129,5 en € 86,4 per additioneel effectief behandelde episode van doorbraakpijn.

Indien aangenomen wordt dat patiënten die stoppen met fentanyl oromucosaal, niet overstappen op orale morfine, maar op thuis toegediende intraveuze morfine, blijven de dagelijkse medicatie kosten van fentanyl oromucosaal lager dan die van intraveneus morfine, ongeacht het aantal (tussen 0,5 en 4) episodes per dag.

Tabel 1: Incrementele kosten (in 2004 €'s) per additioneel effectief behandelde episode van doorbraakpijn:

	Incrementele kosten	Incrementele effecten	ICER
Colluzi et al.:			
Indien geen besparingen en 1,35 episodes/dag	€ 1147,-	11,1	103,6
Bij €500,- aan besparingen en 1,35 episodes/dag	€ 649,-	11,1	58,5
Bij €500,- aan besparingen en 0,5 episodes/dag	- € 55,-	4,1	Dominant
Bij €500,- aan besparingen en 4 episodes/dag	€ 2836	32,8	86,5

Tabel 2: Incrementele kosten (in 2004 €'s) per voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur:

	Incrementele kosten	Incrementele effecten	ICER
Colluzi et al.:			
Indien geen besparingen en 1,35 episodes/dag	€ 1147,-	43	26,6
Bij €500,- aan besparingen en 1,35 episodes/dag	€ 649,-	43	15,0
Bij €500,- aan besparingen en 0,5 episodes/dag	- € 55,-	16	Dominant
Bij €500,- aan besparingen en 4 episodes/dag	€ 2836	127,8	22,2
Hanks et al.:			
Indien geen besparingen en 1,35 episodes/dag	€ 1134,-	99,6	11,4
Bij €500,- aan besparingen en 1,35 episodes/dag	€ 634,-	99,6	6,4
Bij €500,- aan besparingen en 0,5 episodes/dag	- € 80,-	36,9	Dominant
Bij €500,- aan besparingen en 4 episodes/dag	€ 2860	295,1	9,7

6. Overwegingen en conclusie

Fentanyl oromucosaal is geïndiceerd voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïde tegen chronische kankerpijn ontvangen. De fabrikant claimt dat fentanyl oromucosaal doelmatig is in vergelijking met orale opioïden. Met een behulp van een eenvoudige beslisboom wordt een deterministische analyse uitgevoerd, waarbij per behandelarm het aantal episodes worden berekend met de daaruit volgende de kosten en effecten voor beide armen. De fabrikant claimt de studie volgens het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd, maar geschatte kosten hebben alleen betrekking op de directe kosten binnen de gezondheidszorg. De voor een kostenutiliteitsanalyse benodigde utiliteitsgegevens zijn helaas niet beschikbaar. In de uitgevoerde deterministische analyses wordt kosteneffectiviteit respectievelijk uitgedrukt in "incrementele kosten per effectief behandelde episode" en "incrementele kosten per voor-

intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur". De eerste effectmaat is gebaseerd op een momentopname op 15 minuten na start van behandeling van doorbraakpijn, een tijdstip waarop het minder snelwerkende oraal morfine nog niet effectief is. De tweede effectmaat geeft beter uitdrukking aan het beloop van pijnintensiteit gedurende een episode van doorbraakpijn. Er is geen direct vergelijkende studie gedaan waarin de kosten van episodes van doorbraakpijn zijn gemeten voor patiënten die met fentanyl oromucosaal of oraal morfine worden behandeld. De fabrikant maakt zelf de nodige kanttekeningen bij het gebruik van de kostenstudie van Fortner et al, hetgeen tot uiting komt in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses. Uit de base case analyse volgt een schatting van de incrementele kosten van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine liggend tussen de €58,50 en €103,60 per additioneel effectief behandelde episode en tussen €6,37 en €26,59 per voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur. Bij een drempelwaarde tussen 0,5 en 0,6 episodes per dag wordt het gebruik van fentanyl oromucosaal kostenbesparend.

In conclusie, de door de fabrikant uitgevoerde kosten-effectiviteitsanalyse wordt beperkt door een gebrek aan utiliteits- en kostengegevens. Ondanks deze beperkingen geeft de analyse een redelijk onderbouwde schatting van de kosten-effectiviteit van fentanyl oromucosaal ten opzichte van oraal morfine, uitgedrukt in kosten per additioneel effectief behandelde episode en kosten per voor intensiteit-van pijn-gecorrigeerd-uur. De gebruikte uitkomstmaten bemoeilijken echter een vergelijking met andere interventies, hetgeen de waarde van deze schatting voor besluitvorming belemmert.

7. Literatuur

¹ Colluzi P, Schwarzberg L, Conroy J et al. Breakthrough cancer pain: a randomised trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-30

² Hanks GW, Nugent M, Higgs CMB et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open multicentre dose-titration and long-term use study. *Palliative Medicine* 2004;18:698-704

³ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, Amstelveen, College voor Zorgverzekeringen, 25 maart 1999

⁴ Payne R, Coluzzi P, Hart C et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22:575-83

⁵ Fortner BV, Okon AT, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain* 2002; 3(1):38-44

⁶ Burton A, Driver L, Mendoza T, Syed G. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient management of severe cancer pain crises. A retrospective case series. *Clin J Pain* 2004; 20(3): 195-197

⁷ Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaardkostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2004

Farmacotherapeutisch rapport fentanyl oromucosaal (Actiq®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel fentanyl oromucosaal (Actiq®). Oromucosaal fentanyl is geregistreerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïd tegen chronische kankerpijn ontvangen. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met kortwerkende orale opioïden. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Conclusies

Op basis van de beschikbare gegevens lijkt oromucosaal fentanyl werkzaam in vermindering van doorbraakpijn bij kankerpatiënten die tevens een onderhoudsdosering langwerkende opioïden ontvangen. Een goede vergelijking met orale kortwerkende opioïden is niet mogelijk. Wel is duidelijk dat met oromucosaal fentanyl een snellere kortdurende pijnverlichting worden bereikt dan met kortwerkende opioïden. De bijwerkingen van oromucosaal fentanyl lijken niet significant te verschillen van de gebruikelijke bijwerkingen met opioïden. Op grond van de gebruikcijfers in het buitenland kan worden gesteld dat met oromucosaal fentanyl voldoende ervaring is. De toepasbaarheid van oromucosaal fentanyl is beperkter dan die van de andere orale kortwerkende opioïden, met name omdat het niet kan worden toegepast bij kinderen en adolescenten, bij patiënten die niet eerder opioïden ontvangen en omdat de zuigpastille maximaal 4 maal per dag mag worden toegediend. Mogelijk kan het gebruik wat lastiger zijn met dan orale kortwerkende opioïden, omdat voor een juist gebruik van de zuigpastille wat meer handelingen moeten worden verricht en de zuigpastille gedurende 15 minuten moet worden ingenomen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van acuut optredende onvoorspelbare doorbraakpijn bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met langwerkende opioïden heeft oromucosaal fentanyl een therapeutische meerwaarde vanwege de snelintredende werking.

2. Inleiding

Fentanyl oromucosaal

Geneesmiddel	Actiq®
Samenstelling	Zuigpastille met integrale applicator voor oromucosaal gebruik 200 microg, 400 microg, 600 microg, 800 microg, 1200 microg, 1600 microg.
Geregistreerde indicatie	Voor de beheersing van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met een opioïd tegen chronische kankerpijn ontvangen.
Dosering	De dosering moet individueel worden getitreerd, te beginnen met 200 microg, totdat de optimale dosering (dwz effectieve behandeling met 1 doseereenheid) is bereikt. Met deze dosering maximaal 4 doseereenheden per dag.
Werkingsmechanisme	Opiatagonist met sterk analgetische werking.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Pijn is het eerste symptoom van een maligniteit bij 30% van de patiënten met kanker. Twee van de drie patiënten met kanker worden gedurende hun ziekte geconfronteerd met pijn. Bij 40-70% is de pijn zo ernstig dat deze het functioneren belemmert. De behandeling is afhankelijk van de oorzaak van de pijn en de soort pijn. Bestrijding van pijn bij maligne aandoeningen vereist een regelmatige 'preventieve' medicatie gedurende 24 uur (de klok rond!). Bij toediening 'zo nodig bij pijn' zal namelijk als gevolg van de tijd die met de resorptie is gemoeid de plasmaconcentratie geregeld dalen onder die welke als minimaal effectief kan worden beschouwd en kan de patiënt onnodig pijn lijden. Iedere patiënt vereist een voor hem/haar apart aangepast 'regime' van behandeling. Dikwijls wordt een behandelingschema van het regionale kankercentrum gevolgd. Gestreefd wordt naar een pijnintensiteitscore ≤ 4 (scores ≥ 5 interfereren met de dagelijkse activiteiten).

Doorbraakpijn is een episodische matig tot ernstige pijntoename bij verder goed gereguleerde pijn. Er zijn verschillende typen doorbraakpijn. De belangrijkste groep is incidentpijn (pijn rondom bepaalde activiteiten van de patiënt of tijdens verzorging). Hierbij dient een onderscheid te worden gemaakt tussen voorspelbare en onvoorspelbare pijn. Daarnaast is er de pijn die optreedt aan het einde van een doseringsinterval (3^e dag van de behandeling met transdermaal fentanyl, 8-12 uur na inname oraal morfine). Tenslotte is er de spontaan, zelfs in rust optredende pijn. Ook de oorzaak en pathofysiologie van de pijn kan variëren (neuropatische, somatische of viscerale pijn). Dit kan van invloed zijn op de duur en intensiteit van de pijnepisode (snel en heftig van korte duur of langzaam en langere duur). Dit alles zal er toe bijgedragen hebben dat de prevalentiegegevens over het optreden van doorbraakpijn nogal variëren van 25-85%; door de EAPC werkgroep Episodic (breakthrough) pain wordt 40-80% (afhankelijk van de setting) aangehouden.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is geen evidence based behandeling van doorbraakpijn. Volgens Nederlandse (IKC) en internationale (WHO)richtlijnen wordt bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met persisterende pijn een kortwerkend opioïd met directe werking toegepast. Orale toepassing heeft de voorkeur vanwege het eenvoudige gebruik en lage kosten. Het opioïd dient een zuivere opioïdagonist te zijn met snelle en korte werking. Bij voorspelbare pijn (door inspanning of bij verzorging) wordt aanbevolen de rescuemedicatie tijdig -bij voorkeur voorafgaand aan de verwachte doorbraakpijn- in te nemen.

Momenteel zijn beschikbaar: kortwerkend morfine (als drank) of kortwerkend oxycodon (als capsule of drank) of kortwerkend hydromorfon. Als dagdosis wordt vaak een percentage (5-15%) van de dagdosis van de onderhoudsdosering genomen; dit wordt ook in de EAPC richtlijnen aanbevolen. Uit onderzoek is echter gebleken dat de 'zo nodig' medicatie beter apart getitreerd kan worden. Wanneer orale toediening niet mogelijk is wordt morfine rectaal of eventueel subcutaan gegeven. Deze toedieningsvormen zijn niet meegenomen in de beoordeling.

Nadeel van orale kortwerkende middelen is dat deze pas na 30-60 min (afhankelijk van het opioïde) beginnen te werken en dat de werking ca 4-6 uur aanhoudt (zie tabel 2). Bij snelle onvoorspelbare kortdurende doorbraakpijn betekent dit dat de patiënt onvoldoende

pijnstilling ervaart aan het begin van de doorbraakpijnepisode en dat de patiënt gedurende 1-2 uur gesedeerd kan zijn.

In het algemeen wordt aanbevolen om bij voorkeur hetzelfde opioïd te gebruiken voor de behandeling van doorbraakpijn als voor de onderhoudsbehandeling van de persisterend kankerpijn is toegepast om eventuele bijwerkingen van het geneesmiddel beter te identificeren.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 16-02-2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: breakthrough pain AND transmucosal fentanyl, breakthrough pain AND morfine, breakthrough pain AND oxycodon, breakthrough pain AND hydromorfon.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

Voor de beoordeling van de werkzaamheid bij doorbraakpijn kunnen gevalideerde pijnparameters worden gebruikt als de som van de pijnintensiteitsverschillen (SPID) en de totale pijnverlichting (TOTPAR). Verder is het aantal succesvol behandelde episodes een goede parameter, hoewel hiervan geen algemeen aanvaarde definitie bestaat. Er zijn momenteel geen onafhankelijk gevalideerde meetinstrumenten specifiek voor doorbraakpijn. In de besproken studies was doorbraakpijn gedefinieerd als een voorbijgaande opleving van matige tot ernstig pijn optredend bij een achtergrond van persisterende pijn gecontroleerd tot matige intensiteit door opioïdmedicatie. In de regel werd dit door de patiënt zelf beoordeeld. Niet duidelijk was of er sprake was van voorspelbare (door bv verzorging) of onvoorspelbare pijn.

Voor de beoordeling van de werkzaamheid van oromucosaal fentanyl ten opzichte van kortwerkende opioïden zijn slechts beperkte gegevens voorhanden. Er is 1 dubbelblinde vergelijkende studie (Coluzzi et al) beschikbaar waarin oromucosaal fentanyl is vergeleken met een kortwerkend opioïd. Verder zijn er 3 studies waarin gebruik gemaakt van historische gegevens (waarin oromucosaal fentanyl vergeleken is met de voorheen gebruikte kortwerkende opioïden, dus de patiënt als eigen controle), meestal als onderdeel van dosistitratiestudies. Opgemerkt wordt dat deze studies daarvoor niet waren opgezet.

In de studies worden de volgende uitkomstparameters gebruikt: pijnintensiteit (PI) gemeten op T= 15, 30, 45 en 60 min (schaal 0-10) en hiervan afgeleid het pijnintensiteitsverschil (PID) en de som van de pijnintensiteitsverschillen (SPID); pijnverlichting (PR) werd gemeten 15, 30, 45 en 60 door middel van een numerieke 5 puntsschaal (0=geen, 4=totaal), hiervan afgeleid is de totale pijnverlichting (TOTPAR). Het meetpunt T=0 is het begin van inname van de zuigpastille.

In een gerandomiseerde dubbelblinde dubbeldummy cross-over studie van **Coluzzi et al** is oromucosaal fentanyl vergeleken met oraal kortwerkend morfine met directe werking.

Patiënten dienden te zijn ingesteld op een stabiele opioïdmedicatie vergelijkbaar met 60-1000 mg morfine per dag of transdermaal fentanyl van 50-300 microg/uur en moesten ten minste 1 tot maximaal 4 episodes van doorbraakpijn per dag te ervaren. Voorafgaand aan de titratiefase diende ter bestrijding van de doorbraakpijn gedurende 3 dagen succesvol doseringen oraal morfine met directe afgifte (15-60 mg) te zijn toegepast. De eerste fase van de studie was een open-label fentanyl oromucosaal titratiefase. Van de 134 geïnccludeerde patiënten voltooiden 93 patiënten (69%) de titratiefase; van 75 patiënten zijn gegevens beschikbaar voor beoordeling van de werkzaamheid (patiënten met ten minste 1 evuleerbare periode voor beide behandelingen). Zodra voldoende pijnstilling met een bepaalde doseringseenheid werd bereikt kon de patiënt tot de dubbelblinde cross-over fase worden toegelaten. Per patiënt werden 10 episodes van doorbraakpijn behandeld. De gemiddelde dosering morfine met directe afgifte was hierin 31.0 ± 13.5 mg en oromucosaal fentanyl 811 ± 452 microg. De primaire effectparameter was de mate van pijnintensiteit (PID) na 15 minuten. Op elk tijdstip was de gemiddelde pijnintensiteitscore met oromucosaal fentanyl significant lager en de pijnverlichtingscore significant groter; deze gegevens zijn echter alleen beschikbaar in grafische weergave, exacte getallen ontbreken. De algemene beoordeling van de patiënt was significant beter voor oromucosaal fentanyl (2.3 vs. 2; 2 komt overeen met 'goed'). De vraag is in hoeverre deze uitkomsten klinische relevant zijn. Het aantal succesvol behandelde episodes werd gedefinieerd als > 33% verandering in PIDscore na 15 min. Met oromucosaal fentanyl werd dit in 42% van de behandelde episodes bereikt, met morfine met directe afgifte in 32%. Er was geen verschil in het aantal episodes waarbij additionele pijnmedicatie nodig was.

Een gerandomiseerde dubbelblinde dosistitratiestudie van **Portenoy et al** betrof patiënten met een onderhoudsdosering van langwerkwerkende opioïden die ten minste 1 episode van doorbraakpijn per dag hadden en ten minste gedeeltelijke verlichting met kortwerkende opioïden. Van de 65 gerandomiseerde patiënten werden er 48 (74%) succesvol getitreerd met 200 en 400 microg zuigpastilles oromucosaal fentanyl tot een succesvolle dosis was bereikt. Om de blindering te behouden werd 1/3 van de titratieverzoeken genegeerd. Voorafgegaan werden gedurende 2 dagen baseline gegevens gemeten over de werkzaamheid van de gewoonlijk gebruikte rescuemedicatie. In bijna alle gevallen was de doorbraak een acute exacerbatie van de persisterende pijn met een gemiddelde ernst van 4.6 ± 2.5 op een numerieke schaal van 0-10. De pijnverlichtingscore na 15 min was 2.1, na 30 min 2.5 en na 60 min 3.1 (2=matige pijnverlichting, 3= aanzienlijke pijnverlichting). In vergelijking met de gebruikelijke rescuemedicatie was na 0-15 min de vermindering van de pijnintensiteit 56% van de totale pijnintensiteitsvermindering met oromucosaal fentanyl en 32% van de totale pijnintensiteitsvermindering met de gebruikelijk rescuemedicatie ($p < 0.0001$). In vergelijking met de gebruikelijke rescuemedicatie was na 0-15 min de vermindering van de pijnverlichting 64% van de totale pijnverlichting met oromucosaal fentanyl en 48% van de totale pijnverlichting met de gebruikelijk rescuemedicatie ($p < 0.0001$). Hierbij moet worden opgemerkt dat het een dosistitratiestudie was die niet was opgezet ter vergelijking met de gebruikelijke orale rescuemedicatie.

Een open dosistitratiestudie van **Hanks et al** betrof patiënten met een onderhoudsdosering van langwerkwerkende opioïden die tot 4 episodes van doorbraakpijn per dag hadden en ten minste gedeeltelijke verlichting met kortwerkende opioïden. Er werden 57 patiënten getitreerd tot een succesvolle dosering van oromucosaal fentanyl gevonden was; hetgeen bij 42 (72%) werd bereikt. De studie werd voorafgegaan door een run-in fase waarin ten minste 3 episodes met de gebruikelijke kortwerkende opioïden behandeld werden en gedocumenteerd ter vergelijking met de scores met oromucosaal fentanyl. Aangenomen werd dat de dosering van deze gebruikelijke kortwerkende opioïden al voldoende goed was

* Score ten minste 'goed' of 4 punts schaal van 0 = slecht tot 4 = uitstekend

ingesteld; hiervoor was dus geen titratiefase. Het meest gebruikte middel was morfine (84%). De studiefase werd voortgezet met patiënten die succesvol op een dosering van oromucosaal fentanyl waren getitreerd en duurde tot ten minste 3 met oromucosaal fentanyl behandelde episodes (of tot 20 dagen). Primaire uitkomstparameters waren de som van de pijnintensiteitsverschillen (SPID) en de totale pijnverlichting (TOTPAR) na 60 minuten. Op elk tijdstip was met oromucosaal fentanyl de SPID en de TOTPAR statistisch significant hoger. Ook was de algemene beoordeling van de patiënt significant beter voor oromucosaal fentanyl (2,45 vs. 1,60; $p < 0,001$). Door 37 patiënten werd de studie voortgezet; 12 patiënten voltooiden de studieduur van 6 maanden. De gemiddelde dosering steeg van ca 600 naar 800 microg. Door de patiënt kon zelf worden beslist welke medicatie voor doorbraakpijn toe te passen. Na 6 maanden werden 2.08 ± 1.23 episodes doorbraakpijn behandeld met oromucosaal fentanyl en 0.46 ± 0.58 met kortwerkende opioïden.

Door **Farrar et al** werd in een dubbelblind onderzoek oromucosaal fentanyl vergeleken met placebo bij patiënten die als onderhoudsdosering een equivalent van ten minste 60 mg morfine (range 30-600 mg/dag) of ten minste 50 microg transdermaal fentanyl (range 50-225 microg/uur) gebruikten na titratie tot een effectieve dosering. De voorheen gebruikte rescuemedicatie was oxycodon 37%, morfine 30%, hydrocodon 12% en hydromorfon 8%. Van de 130 geïnccludeerde patiënten vielen er 37 in de titratiefase af; 89 patiënten zijn betrokken in de werkzaamheidsanalyses. De primaire effectparameter was de som van de pijnintensiteitsverschillen (PID) en totale pijnstilling (TOTPAR). Omdat er van verschillende tijdstippen data ontbraken (patiënten konden na 30 minuten een volgende dosis nemen) is hiervoor de last value carried forward methode gebruikt. Voor alle tijdsperioden werd een statistisch significant verschil ($p < 0.0001$) tussen episodes behandeld in het voordeel van oromucosaal fentanyl geconstateerd.

Hoewel episodes behandeld met placebo vaker rescue-medicatie nodig hadden (34% tegen 15%; $p < 0.0001$), was er bij 66% geen rescue-medicatie nodig.

Vanwege de aard van de studies zijn onderstaande onderzoeken van beperkte waarde.

In een retrospectief onderzoek op basis van patiëntenkaarten van **Burton et al** bij opioïdtolerante kankerpatiënten met een dagdosering morfine (of equivalent) ≥ 40 mg en ernstige pijnexacerbaties ($VAS \geq 7$) was de gemiddelde pijnscore statistisch significant ($p < 0.001$) verlaagd na gebruik van oromucosaal fentanyl: van 9.0 (SD= 1.2) voor naar 3.0 (SD= 1,4) erna. De doseringsrange van oromucosaal fentanyl bedroeg 200-600 microg, waarbij 400 microg de meest gebruikt dosering was.

Een open lange termijn studie van **Payne et al** betrof 155 patiënten die in eerdere studies succesvol op oromucosaal fentanyl waren getitreerd en verder werden gevolgd (1-423 dagen; gemiddeld 91 dagen). Van de gemiddeld 2.9 episodes doorbraakpijn per dag werden 2.4 met oromucosaal fentanyl behandeld, waarvan 92% succesvol. Hierbij werd echter een succesvolle behandeling gedefinieerd als voldoende pijnstilling werd bereikt met 1 doseereenheid.

In een review van de **Cochrane Collaboration** om de werkzaamheid van opioïden te bepalen bij de behandeling van doorbraakpijn bij kankerpatiënten werd geconcludeerd dat de enige gecontroleerde studies die met oromucosaal fentanyl waren; het betrof de onderzoeken van Coluzzi, Portenoy, Farrar en Christie. Omdat volgens de auteurs in deze studies dezelfde uitkomstparameters gehanteerd werden is een analyse uitgevoerd van de pijnintensiteit- en pijnverlichtingscores na 15 en 30 min:

Pijnintensiteit na 15 min ten opzichte van controle:	-0,68 BI [-1.03, -0.32]
na 30 min	-0.91 BI [-1.23, -0.59]
Pijnverlichting na 15 min	0.54 BI [0.40, 0.69]
na 30 min	0.61 BI [0.47, 0.75]

Geconcludeerd werd dat de beschikbare gegevens er op lijken te wijzen dat oromucosaal fentanyl werkzaam is bij verlichting van doorbraakpijn.

De farmacokinetische gegevens van oromucosaal fentanyl en kortwerkende opioïden zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 2 farmacokinetische gegevens

Stofnaam	Werking		Tmax	T1/2 eliminatie
	begin	duur		
fentanyl oromucosaal	5-10 min	2 uur	22 min (20-40 min*)	7 uur*
Morfine IR		4-5 uur	66 min (60-120 min#)	2,5-3 uur*
oxycodon IR		4-5 uur	96 min	3 uur*
hydromorfonIR	15-30 min#	4-5 uur	45 min (30-90 min#)	2-3 uur*
dextromoramide		3-8 uur	60-120 min*	ca 3,5 uur*

*= 1B tekst; #=Informatorium

Discussie:

Voor een beoordeling van de plaats van oromucosaal fentanyl *ten opzichte van de gebruikelijke orale kortwerkende opioïden* zijn er beperkte gegevens voorhanden. Een nadeel in zowel de studie van Coluzzi als in de studies waarin de patiënt als eigen controle is gebruikt is dat de alleen de dosering van oromucosaal fentanyl werd getitreerd tot een optimale dosering en niet de dosering van de orale kortwerkende opioïden. Daarbij was in een aantal studies sprake van 'ten minste *gedeeltelijke* pijnverlichting met de gebruikelijke kortwerkende opioïden'. De vraag is dan ook of er niet eigenlijk sprake is van opioïdrotatie (en daardoor het 2^e opioïd een betere werkzaamheid vertoont). Ook is niet altijd aangegeven wat in de studie onder doorbraakpijn wordt verstaan (is bv incidentiepijn meegenomen?). In de praktijk zal afhankelijk van het type doorbraakpijn voor een bepaalde medicatie worden gekozen. Volgens Portenoy en Hagen komt in de helft van de gevallen de pijn plotseling opzetten en in de overige gevallen meer geleidelijk. De gemiddelde pijnepisode varieert van enkele seconden tot enkele uren, met een gemiddelde van 30 min. Uit de beschikbare gegevens komt naar voren dat met oromucosaal fentanyl een sneller intredende werking wordt verkregen.

Conclusie:

Op basis van de beschikbare studies lijkt oromucosaal fentanyl werkzaam in de vermindering van doorbraakpijn bij kankerpatiënten die tevens een onderhoudsdosering langwerkende opioïden ontvingen. Een goede vergelijking met orale kortwerkende opioïden is niet mogelijk. Wel is duidelijk met oromucosaal fentanyl een snellere kortdurende pijnverlichting worden bereikt dan met kortwerkende opioïden.

4.c. Bijwerkingen

De meest optredende bijwerkingen zijn opioïd gerelateerd. In studies traden met name sedatie, misselijkheid, braken, obstipatie en duizeligheid gerelateerd aan het gebruik van oromucosaal fentanyl op. In de open lange termijn studie van **Payne et al** werden 155 patiënten die in eerdere studies succesvol op oromucosaal fentanyl waren getitreerd verder gevolgd (1-423 dagen; gemiddeld 91 dagen). 118 patiënten (76%) stakten de studie, waarvan 4% door aan het gebruik van oromucosaal fentanyl gerelateerde bijwerkingen. De bijwerkingen volgens de 1B tekst zijn: Zeer vaak (> 10%): misselijkheid, braken. Vaak (1-10%): obstipatie, droge mond, dyspepsie, asthenie, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, angst, verwardheid, dyspnoe, jeuk, zweten, abnormaal zicht, Zelden (0,1-1%): algemeen

ziektegevoel, hypotensie, tachycardie, vasodilatatie, anorexie, cheilitis, gingivitis, bloedingen van het tandvlees, toegenomen speekselproductie, zweertjes in de mond, stomatitis, aantasting van de tong, veranderde smaak, dysfagie, oprispingen, flatulentie, darmobstructie, abdominale pijn, dorst, abnormale coördinatie, abnormale dromen, abnormaal denken, opwinding, geheugenverlies, coördinatiestoornissen, periorale paresthesieën, depressie, emotionele labiliteit, euforie, hallucinaties, overgevoeligheid, hypokinesie, myoclonus, stupor, rash, netelroos, urineretentie.

Discussie:

De bijwerkingen van oromucosaal fentanyl lijken niet wezenlijk af te wijken van de gebruikelijke bijwerkingen met opioïden, met uitzondering van lokale bijwerkingen op het mondslijmvlies.

Conclusie:

De bijwerkingen van oromucosaal fentanyl lijken niet wezenlijk te verschillen van de gebruikelijke bijwerkingen met opioïden.

4.d. Kwaliteit van leven

Niet of onvoldoende behandelde doorbraakpijn is van invloed op de kwaliteit van leven; patiënten functioneren minder goed, zijn vaker angstig of depressief en minder tevreden met hun opioïdbehandeling. Er zijn geen specifieke kwaliteit van leven studies beschikbaar.

4.e. Ervaring

Oromucosaal fentanyl is al enige jaren in de VS en in meerdere landen in Europa op de markt. In Europa zijn na 3 jaar ruim meer dan 100.000 voorschriften afgeleverd.

Conclusie:

Met oromucosaal fentanyl is voldoende ervaring.

4.f. Toepasbaarheid

Volgens de registratietekst is oromucosaal fentanyl, evenals hydromorfon met directe afgifte, alleen bestemd voor volwassenen. Morfine en oxycodon kunnen tevens worden toegepast bij kinderen van 6-12 jaar. Oromucosaal fentanyl mag niet worden toegediend bij nog niet eerder met opioïden behandelde patiënten vanwege een verhoogd risico van ademhalingsdepressie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met brady-aritmie, aangezien intraveneus fentanyl bradycardie kan veroorzaken.

Een beperking van de toepasbaarheid van oromucosaal fentanyl kan zijn dat maximaal 4 maal per dag een doseereenheid mag worden toegediend. Hoewel in het algemeen ervan uit wordt gegaan dat doorbraakpijn gemiddeld 4 keer per dag kan optreden bij kankerpatiënten die zijn gestabiliseerd (na titratie) op de onderhoudsbehandeling met opioïden, zijn er altijd patiënten met vaker optredende doorbraakpijn ondanks optimale onderhoudsbehandeling. Bij ouderen en bij matige tot ernstige lever- en nierfunctiestoornissen moet de dosistitratie met oromucosaal fentanyl uiterst voorzichtig gebeuren; tevens is bij ouderen de eliminatiefase verlengd. Zowel bij kortwerkende opioïden als bij oromucosaal fentanyl wordt doseringsaanpassing aanbevolen bij ouderen en bij matige tot ernstige lever- en nierfunctiestoornissen.

Aangezien fentanyl wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 in de lever en gastro-intestinale mucosa wordt voorzicht aangeraden indien oromucosaal fentanyl in combinatie met CYP3A4 remmende middelen wordt gebruikt.

Verder is de eliminatie halfwaarde tijd van oromucosaal fentanyl langer dan die van de orale kortwerkende opioïden (zie tabel 2), hetgeen betekent ten opzichte van oraal kortwerkend morfine minder flexibel doseren.

Conclusie:

De toepasbaarheid van oromucosaal fentanyl is beperkter dan die van de andere orale kortwerkende opioïden, met name omdat het niet kan worden toegepast bij kinderen en

adolescenten, bij patiënten die niet eerder opioïden ontvingen en omdat maximaal 4 maal per dag mag worden toegediend.

4.g. Gebruiksgemak

De fentanyl zuigpastille voor oromucosaal gebruik moet in de mondholte tegen de wang worden geplaatst. Tevens moet het met behulp van de applicator langs de wand van de mondholte worden verplaatst om een maximale blootstelling aan het geneesmiddel te bewerkstelligen. De innameduur bedraagt 15 minuten.

Op de zuigpastille mag worden gezogen, maar niet gekauwd. Bij een droge mond het wangslimvlies bevochtigen met wat water. Om schade aan de tanden te voorkomen wordt een goede mondhygiëne aanbevolen.

De kortwerkende opioïden worden oraal ingenomen, morfine als drank, hydromorfon als capsule, en oxycodon als drank of capsule. Indien een morfinedrank onverdund wordt ingenomen dan voldoende vloeistof (bv. water) nadrinken om tandbederf tegen te gaan.

Discussie:

Aangezien voor een juist gebruik van de zuigpastille wat meer handelingen moeten worden verricht en de zuigpastille gedurende 15 minuten moet worden ingenomen (zonder kauwen) kan het gebruik wat lastiger zijn.

Conclusie:

Mogelijk minder gebruiksgemak gezien de wijze van toediening.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van een zuigpastille Actiq is € 10,074 ongeacht de sterkte.

Tabel 1. Vergelijking kosten

Geneesmiddel	Apotheekinkoop prijs	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
oromucosaal fentanyl Actiq zuigpastille 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 microg	€ 10,074	600-800 microg	€ 302,22
morfine Morfine drank 1 mg/ml FNA Morfine drank 5 mg/ml FNA Morfine drank 20 mg/ml FNA Oramorph drank 2 mg/ml Oramorph drank 20 mg/ml Oramorph Unit dose 2 mg/ml 5 ml Oramorph Unit dose 6 mg/ml 5 ml	€ 4,59 € 7,03 € 24,80 € 5,82 € 8,32 € 8,73 € 18,72	100 mg*	€ 39,19 € 34,58 € 58,14 € 81,35 € 58,14 € 81,35 € 58,14
hydromorfon Palladon IR caps. 1,3 mg /2,6 mg	€ 9,47/ 18,93	20 mg*	€ 145,38
oxycodon OxyNorm caps. 5/10/20 mg OxyNorm drank 10 mg/ml	€ 6,85 / 13,24 / € 26,39 € 8,32	75 mg*	€ 95,81 € 145,76

* DDD is gebaseerd op onderhoudsdosering

5.b. Bijzonderheden

Bij de oromucosale toediening van fentanyl wordt 25% geabsorbeerd door het mondslijmvlies, waarna het snel in de circulatie komt; de rest wordt doorgeslikt en langzamer uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Hiervan komt ca 25% beschikbaar in de circulatie.

In een door **Christie et al** uitgevoerde multicenter gerandomiseerde dubbelblinde dosistitratie studie bij 62 patiënten die transdermaal fentanyl gebruikten voor persisterende pijn bleek de optimale dosering oromucosaal fentanyl te worden verkregen door titratie en bleek er geen relatie te zijn tussen de transdermale fentanyl dosering voor de persisterende pijn en de optimale dosering oromucosaal fentanyl ter bestrijding van doorbraakpijn.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van oromucosaal fentanyl

6.a. Claim van de fabrikant

Oromucosaal fentanyl heeft een meerwaarde voor doorbraakpijn bij patiënten met kankerpijn die verder goed gereguleerd met een onderhoudsdosering van opioïden.

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

Bij de behandeling van acuut optredende onvoorspelbare doorbraakpijn bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met langwerkende opioïden heeft oromucosaal fentanyl een therapeutische meerwaarde vanwege de snelintredende werking.

CFH-advies

Bij kankerpatiënten met een onderhoudsdosering van langwerkende opioïden kan bij onvoorspelbare acuut optredende kortdurende doorbraakpijn toediening van oromucosaal fentanyl zinvol zijn.

Literatuur

- ❖ Colluzi P, Schwarzberg L, Conroy J et al. Breakthrough cancer pain: a randomised trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123-30
- ❖ Hanks GW, Nugent M, Higgs CMB et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open multicentre dose-titration and long-term use study. *Palliative Medicine* 2004; 18: 698-704
- ❖ Payne R, Coluzzi P, Hart C et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 22: 575-83
- ❖ Christie Jm, Simmonds M, Patt R, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncology* 1998; 16: 3238-45.
- ❖ Burton AW, Driver LC, Mendoza TR, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient management of severe cancer pain crises: A retrospective case series. *Clin J Pain* 2004; 20: 195-7.
- ❖ Farrar JT, Cleary Jm Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1998; 611-6.
- ❖ Farrar JT, Portenoy RK, Jesse A, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 2000; 88: 287-94.
- ❖ Hanks GW, Conno F de, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Brit J Cancer* 2001; 84: 587-93.

- ❖ Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-12.
- ❖ Mercadante S, Radbruch A, Caraceni N, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the european association for palliative care. *Cancer* 2002; 94: 832-9.
- ❖ Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients (review). *The Cochrane library* 2006, issue 1.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 maart 2006.

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

Kostenconsequentieraming voor opname van fentanyl oromucosaal (Actiq®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Fentanyl is een opiaatagonist met een sterk analgetische werking. Fentanyl is beschikbaar als injectie voor gebruik als anesthesieanalgeticum en als pleister voor de toepassing bij chronische hevige pijn bij volwassenen en kinderen vanaf twee jaar. Actiq® wordt als zuigtablet op een integrale applicator via oromucosale weg toegediend. Actiq® is geregistreerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten die al een onderhoudsbehandeling met opioïden tegen chronische kankerpijn ontvangen. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande chronische pijn die al gecontroleerd wordt¹. Door de WHO zijn de verschillende pijnstillende middelen ingedeeld in fasen waarbij elke volgende fase ´sterker´werkende middelen omvat. Wanneer patiënten bij gebruik van middelen uit fase 1 (bij de juiste dosering) onvoldoende pijnstilling ondervinden komen de patiënten in aanmerking voor middelen uit de fase 2-groep. Dezelfde procedure geldt voor de overgangen van fase 2 naar fase 3 en van fase 3 naar fase 4².

Er zijn verschillende typen doorbraakpijn, deze zijn beschreven in het farmacotherapeutisch rapport van fentanyl oromucosaal (Actiq®)³. Voor het schatten van de omvang van het toekomstig gebruik van Actiq® is vooral de hier beschreven problematiek rondom definitie, diagnose en diversiteit in oorzaak en pathofysiologie van doorbraakpijn van belang. Deze maakt dat de schatting van het aantal voor behandeling met Actiq® in aanmerking komende patiënten en de omvang van het gebruik per patiënt met vrij grote onzekerheid is omgeven.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Pijn bij kanker komt zeer vaak voor. Van alle patiënten met kanker ervaart 55-70% pijn, 40-70% van deze patiënten heeft zo ernstige pijn dat dit het functioneren belemmert⁴. De prevalentiegegevens over het optreden van doorbraakpijn variëren sterk. Dit wordt waarschijnlijk vooral veroorzaakt door verschillen in definitie en diagnose. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van 50 – 65% van de patiënten met gevorderde kanker waarbij de chronische pijn al onder controle is.

Op basis van gegevens van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ontvangen in Nederland jaarlijks circa 54.000 patiënten tenminste meer dan twee voorschriften voor een sterk analgetisch opioïd(analoog), hoofdzakelijk morfine, hydromorfon en fentanyl. Uit cijfers van IMS blijkt dat over de eerste drie kwartalen van 2005 deze opioïden in ruwweg 30% van de gevallen werden voorgeschreven voor de behandeling van pijn bij kanker.

In totaal bedraagt het aantal patiënten dat in de extramurale setting een opioïd(analoog) ontvangt voor de behandeling van kanker circa 16.200 patiënten. Wanneer wordt aangenomen dat tussen de 50 tot 65% van deze patiënten doorbraakpijnen heeft komen in Nederland naar schatting tussen de 8.100 en 10.500 patiënten in aanmerking voor behandeling met Actiq®.

Duur van de behandeling

Er zijn geen gegevens bekend over het gemiddeld aantal benodigde doses Actiq® per jaar per patiënt. Dit wordt mede veroorzaakt door de grote diversiteit in soorten kanker, en daarmee de mate van ernst, frequentie van optreden van doorbraakpijn en de behoefte van de patiënt aan aanvullende pijnstilling. In deze raming wordt ervan uitgegaan dat een patiënt gemiddeld 1,35 episodien van doorbraakpijn per dag ervaart. Daarnaast wordt aangenomen dat het gemiddeld gebruik per patiënt gemiddeld drie maanden per jaar zal bedragen,

overeenkomend met de geobserveerde gebruiksduur in het open onderzoek van Payne et al.⁵.

Marktpenetratie

Uit gegevens uit het buitenland zoals die door de fabrikant zijn aangeleverd blijkt dat de marktpenetratie na het verschijnen op de markt gedurende meerdere jaren oploopt. Na drie jaar werd het maximum echter nog niet bereikt. De raming van de fabrikant op basis van het gebruik in het buitenland geeft hiermee dan ook geen goed inzicht in het potentiële gebruik van Actiq® wanneer dit middel zijn maximale marktpenetratie bereikt. Daarnaast geven de cijfers geen inzicht in de onderliggende kenmerken van de verschillende markten zodat de relevantie voor de Nederlandse situatie slecht is te bepalen. In deze raming wordt ervan uitgegaan dat de marktpenetratie in drie jaar oploopt van 15% in jaar 1 tot maximaal 30% drie jaar na opname in het GVS.

Substitutie van de huidige behandeling

Volgens Nederlandse (IKC) en internationale (WHO)richtlijnen wordt bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met persisterende pijn een kortwerkend opioïd met directe werking toegepast. Als dagdosis wordt vaak een percentage (5 – 15%) van de dagdosis van de onderhoudsdosering genomen. In deze raming worden de kosten van Actiq® afgezet tegen die van een capsule van 10 mg kortwerkend oxycodon. Wanneer de kosten van Actiq® zouden worden afgezet tegen de kosten van een goedkoper morfine-preparaat zouden de meerkosten van Actiq® nog enigszins hoger uitvallen.

Kosten

De kosten van Actiq® zijn onafhankelijk van de gebruikte dosering en bedragen €302,22 voor 30 eenheden (AIP). Bij drie maanden behandelen met gemiddeld 1,35 eenheden per dag bedraagt het gemiddeld gebruik per jaar per patiënt 123 eenheden. Voor het gemak wordt er in deze raming uitgegaan van 120 eenheden, verdeeld over 4 voorschriften van elk 1 verpakking met 30 stuks. De totale gemiddelde kosten per patiënt per dag bedragen dan €14.38 (Inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW). De totale kosten voor drie maanden behandeling met gemiddeld 1,35 eenheden Actiq® per dag bedragen €1278,-.

De kosten van drie maanden behandelen met 10 mg kortwerkend oxycodon per episode van doorbraakpijn bedragen gemiddeld € 83,75 per patiënt. In totaal bedragen de meerkosten van Actiq® ten opzichte van oxycodon dus circa € 1194,- per patiënt per jaar bij een gemiddeld gebruik van drie maanden per jaar.

3. Kostenconsequentieraming

Wanneer bovenstaande uitgangspunten worden doorgerekend bedragen de meerkosten van Actiq® 1 jaar na opname in het GVS tussen de 1,4 en 1,9 miljoen euro bij 15% marktpenetratie. Drie jaar na opname in het GVS zullen, aannemende dat dan de maximale marktpenetratie wordt bereikt van 30%, de meerkosten van Actiq® ten laste van het farmaciebudget tussen de 2,9 en 3,8 miljoen euro bedragen. De kosten van Actiq® bedragen dan tussen 3 en 4 miljoen euro.

Op basis van de in deze kostenconsequentieraming gestelde aannames komen de verwachte meerkosten aanzienlijk hoger uit dan de meerkosten die de fabrikant verwacht op basis van verkopen in het buitenland, namelijk tussen € 400.000 en € 900.000 op jaarbasis, drie jaar na opname in het GVS. De raming van de fabrikant kan echter niet worden overgenomen aangezien onduidelijk is hoe verschillen tussen landen in bijvoorbeeld prevalentie van kanker, behandelmethoden, bekostigings- en vergoedingssystematiek, marketinginspanning en mate van thuisbehandeling van invloed zijn op de vertaling naar de Nederlandse situatie.

4. Referenties

1. SMPC Actiq, CBG/MEB, 2004
2. Van Loenen et al, Farmacotherapeutisch Kompas, Diemen 2006.
3. Farmacotherapeutisch rapport fentanyl oromucosaal (Actiq®), College voor zorgverzekeringen; Diemen 2006.
4. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994; 330: 592-6.
5. Payne R, Coluzzi P, Hart C et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. J Pain Symptom Manage 2001; 22: 575-83