

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

Uw brief van
6 april 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2762283

Datum
5 juli 2007

Ons kenmerk
PAK/27044118

Behandeld door
J.P. Verduijn

Doorkiesnummer
(020) 797 87 69

Onderwerp
Oxycodon (Oxynorm®) injectie

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 april 2007 heeft uw ministerie het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren van het middel oxycodon (Oxynorm®) injectie. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/20.

Oxycodon injectie is bestemd voor de behandeling van ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist en de behandeling van ernstige postoperatieve pijn.

Volgens het CFH-rapport 07/20 heeft oxycodon injectie een vergelijkbare therapeutische waarde als standaardbehandeling met morfine injectie. Oxycodon injectie is onderling vervangbaar met morfine injectie en kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster waarin ook morfine injectie wordt geplaatst. Voor zowel morfine injectie als oxycodon injectie kan een standaarddosering van 30 mg worden aangehouden.

Concluderend adviseert het CVZ u om oxycodon (Oxynorm®) injectie op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

Rapport

CFH-rapport 07/20

oxycodon injectie (Oxynorm® injectie)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 juni 2007

Uitgave

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

Volnummer

27029654

Afdeling

Pakket

Auteur

J.P. Verduijn

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8769

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a.	oxycodon injectie (Oxynorm® injectie)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	StandaarddosIS
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 april 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Oxynorm®

1. Inleiding

In de brief van 6 april 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Oxynorm® injectie.

2. Nieuwe toedieningsvorm

2.a. oxycodon injectie (Oxynorm® injectie)

Samenstelling

Oplossing voor injectie of infusie.
Oxycodon hydrochloride 10 mg/ml (overeenkomend met oxycodon 9 mg/ml).

Geregistreeerde indicatie

Behandeling van ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist. Behandeling van ernstige postoperatieve pijn.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Plaatsing op bijlage 1A in het cluster N02AA05.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

Voor de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid komt morfine injectie in aanmerking. Morfine is opgenomen op 1B. Bij de beoordeling van oxycodon injectie voor opname in het GVS worden de volgende criteria gehanteerd

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

De geregistreeerde indicatie van oxycodon is de behandeling van ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist en ernstige postoperatieve pijn. Morfine injectie is geïndiceerd bij acute hevige pijn en bij chronische hevige pijn (terminale stadium) en hevige postoperatieve pijn. Andere geregistreeerde indicaties van morfine injectie zijn pijn ten gevolge van een acuut myocardinfarct, bij dyspnoe en longoedeem door linkerventrikel decompensatie, als premedicatie voor anesthesie en als analgeticum tijdens anesthesie.

Op basis van prevalentiecijfers kan worden gesteld dat ernstige chronische pijn de hoofdindicatie is.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Oxycodon en morfine zijn beide oplossingen voor injectie. Oxycodon wordt intraveneus en subcutaan toegediend; morfine

intraveneus, intramusculair, subcutaan, epiduraal en intratethecaal. In alle gevallen is sprake van een parenterale toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Oxycodon injectie is uitsluitend bestemd voor volwassenen.

Morfine injectie kan zowel bij volwassenen als bij kinderen worden toegepast.

Conclusie: gezien de overlap in leeftijdscategorie is er sprake van het bestemd zijn voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op een vergelijking aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Hieronder staan de belangrijkste bevindingen weergegeven, voor de uitgebreide beoordeling wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van oxycodon injectie.

Op basis van de beschikbare gegevens kan er vanuit worden gegaan dat er -mits gedoseerd op basis van het klinisch effect- geen verschil in werkzaamheid is tussen oxycodon en morfine injectie. Er zijn geen statistisch significante verschillen in bijwerkingen; wel kunnen bijwerkingen van opioïden per individu verschillen. Omdat oxycodon niet kan worden toegepast bij kinderen is de toepasbaarheid minder breed in vergelijking met morfine. Het gebruiksgemak voor de patiënt is niet verschillend.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Oxycodon injectie kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met morfine injectie.

2.a.5. Standaarddosering

Voor de berekening van een vergoedingslimiet moet een standaarddosering worden vastgesteld. Uitgangspunt daarbij is de DDD (defined daily dose), zoals vastgesteld onder verantwoordelijkheid van de WHO. Door de WHO is voor parenterale toediening van oxycodon een DDD van 30 mg vastgesteld. De DDD valt binnen de doseringsrange volgens de SPC tekst. Voorgesteld wordt om voor oxycodon injectie een standaarddosering van 30 mg aan te houden.

Ook voor morfine injectie is door de WHO een DDD van 30 mg vastgesteld.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Oxycodon injectie (Oxynorm injectie®) kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster, waarin ook morfine injectie wordt geplaatst. Voor zowel morfine als oxycodon injectie kan een standaarddosering van 30 mg worden aangehouden.

2.a.7. Literatuur

Zie farmacotherapeutisch rapport oxycodon injectie (Oxynorm® injectie).

3. Conclusie

Oxycodon injectie is onderling vervangbaar met morfine injectie. Oxynorm® injectie kan samen met morfine injectie worden geplaatst in een nieuwe groep op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met voor beide middelen een standaarddosering van 30 mg.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De plv. secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

J.P. Verduijn, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport oxycodon (Oxynorm®) injectie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel oxycodon (Oxynorm®) injectie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met morfine injectie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Op basis van de beschikbare gegevens kan er vanuit worden gegaan dat er -mits gedoseerd op basis van het klinisch effect- geen verschil in werkzaamheid is tussen beide opioïden. Er zijn geen statistisch significante verschillen in bijwerkingen; wel kunnen bijwerkingen van opioïden per individu verschillen. Omdat oxycodon niet kan worden toegepast bij kinderen is de toepasbaarheid minder breed in vergelijking met morfine. Het gebruiksgemak voor de patiënt is niet verschillend. Er is sprake van voldoende ervaring met oxycodon injectie.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstige pijn bij kanker en postoperatieve pijn is oxycodon injectie therapeutisch gelijkwaardig aan de standaardbehandeling met morfine.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Oxynorm injectie 10 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie
Samenstelling	Oxycodon hydrochloride (overeenkomend met oxycodon 9 mg/ml).
Geregistreerde indicatie	Behandeling van ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist. Behandeling van ernstige postoperatieve pijn.
Dosering	<p>De dosering is afhankelijk van de ernst van de pijn en van de reeds gebruikte analgetica</p> <p>In de registratietekst worden de volgende startdoseringen aanbevolen:</p> <p><u>Als i.v. bolus:</u> 1-10 mg van een verdunde oplossing van 1 mg/ml langzaam toedienen gedurende 1-2 minuten; niet vaker dan iedere 4 uur toedienen.</p> <p><u>Als i.v. infusie:</u> 2 mg/uur van een verdunde oplossing van 1 mg/ml.</p> <p><u>Als patiënt gecontroleerde pijnbehandeling (PCA) i.v.:</u> gebruik een verdunde oplossing van 1 mg/ml; bolusdoseringen van 0,03 mg/kg toedienen met een minimale lock-out tijd van 5 minuten.</p> <p><u>S.c. (bolus):</u> 5 mg van de onverdunde oplossing, zo nodig iedere 4 uur herhalen.</p> <p><u>S.c. (infusie):</u> bij opioïdnaïeve patiënten 7,5 mg/dag van een verdunde oplossing van 1 mg/ml, daarna titreren op geleide van de pijn. Bij eerder oraal gebruik van oxycodon kan een hogere dosering nodig zijn.</p> <p>Bij overschakeling van orale naar parenterale toediening: 2 mg oraal oxycodon komt overeen met 1 mg parenteraal. Bij eerdere i.v. morfinebehandeling: 5 mg i.v. oxycodon komt overeen met 5 mg i.v. morfine.</p>

Werkingsmechanisme	Agonist voor de μ -, κ - en δ -receptor. De farmacologische werking wijkt weinig af van die van morfine; het heeft een analgetische, anxiolytische en sedatieve werking.
---------------------------	--

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas (zie update).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Voor de bestrijding van pijn wordt de WHO pijnladder toegepast (zie Farmacotherapeutisch Kompas 2007, hoofdstuk XV).

De indeling in 'fasen' (volgens de WHO) bestaat uit het 'fasegewijs' groeperen van pijnstillende middelen, waarbij elke volgende fase 'sterker' werkende middelen omvat. Patiënten komen -indien zij (bij juiste dosering) onvoldoende pijnstilling ondervinden -per definitie in aanmerking komen voor middelen uit de volgende fase.

Pijn bij kanker

Fase 1 bestaat uit toepassing van een analgeticum, bv paracetamol of een NSAID. Bij de behandeling van kankerpijn wordt fase 2 meestal overgeslagen (conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn, richtlijn Pijn van de Verenigde integrale kankercentra (VIKC)). In fase 3 wordt overgegaan op behandeling met een opioïd, geschikt voor de behandeling van ernstige pijn. De voorkeur gaat uit naar een morfinepreparaat met gereguleerde afgifte. Alternatieven zijn transdermaal fentanyl, oxycodon of hydromorfon met gereguleerde afgifte. In fase 4 komt toediening van opioïden langs parenterale weg in aanmerking (continue toediening, subcutaan of intraveneus indien de patiënt in deze laatste fase problemen krijgt met de orale toedieningswijze. Ook kan indien snel adequate pijnstilling is gewenst met subcutane of intraveneuze toediening van een opioïd worden gestart. In de farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding van de NHG en door de WHO wordt er geen onderscheid gemaakt tussen orale en parenterale toediening en vervalt fase 4.

In een aantal gevallen kan de epidurale (al dan niet in combinatie met bupivacaine) of liever intrathecale toediening van morfine, in te stellen door een deskundige, geïndiceerd zijn. Bij deze toedieningen is een geringere dosis nodig in vergelijking tot de orale inname (resp. 10-20% en 1-2% van de orale dagdosis), zodat er minder bijwerkingen optreden.

Opioidrotatie is het vervangen van het ene opioïd door een ander bij patiënten die ofwel teveel pijn hebben ondanks optimale dosering van het opioïd ofwel te veel belastende bijwerkingen ervaren. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar opioidrotatie verricht. Opioidrotatie wordt toegepast bij 21-44% van de patiënten met pijn bij kanker volgens retrospectieve studies en bij 12-25% bij recente prospectieve studies. Vrijwel altijd wordt een verbeterde pijnstilling en/of afname van bijwerkingen gezien. Volgens de conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker is het aannemelijk dat er -hoewel er bij de studies de nodige kanttekeningen te plaatsen zijn- sprake is van een reëel effect.

Postoperatieve pijn

Bij matige postoperatieve pijn kan volgens de CBO richtlijn Postoperatieve pijnbehandeling meestal worden volstaan met een prostaglandinesynthetaseremmer; bij matige tot ernstige pijn zijn opioïden een vast onderdeel van de farmacologische behandeling. Morfine is hierbij het opioïd van keuze. Intraveneuze toediening van opioïden heeft de voorkeur door het snelle en voorspelbare effect. Dat geldt ook in het kader van de patiënt gecontroleerde pijnbehandeling (PCA) en als continue infusie. Als alternatief kan subcutane toediening dienen. Intramusculaire toediening is pijnlijk en heeft geen farmacokinetische voordelen boven intraveneuze toediening. Orale toepassing van opioïden heeft in de direct-postoperatieve fase niet de voorkeur. Na herstel van de maag-darmfunctie of na locoregionale anesthesie kan orale toepassing een goed alternatief zijn.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Standaardbehandeling bij ernstige postoperatieve pijn is morfine injectie. Bij de behandeling van ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist moet een onderscheid worden gemaakt in ernstige chronische maligne en niet maligne pijn. Gezien de toedieningsvorm zal oxycodon injectie het meest worden toegepast bij maligne pijn. Standaardbehandeling bij ernstige

chronische pijn bij kanker, waarbij toepassing van een opioïd noodzakelijk is, zijn morfine capsules of tabletten met gereguleerde afgifte (NHG richtlijn, EAPC richtlijnen).

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 15 maart 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "Morphine"[MAJR:NoExp] AND "Oxycodone"[MAJR:NoExp]. Een EPAR of NPAR was niet beschikbaar. Aan het dossier zijn toegevoegd de Conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn, de Farmacotherapeutische richtlijn Pijn van de NHG en de richtlijn Pijn van de Verenigde integrale kankercentra (VIKC).

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

Criteria

Gevalideerde en betrouwbare schalen die kunnen worden gebruikt als pijnparameters zijn: De Visual Analogue Scale (VAS-schaal 0-10 cm of 0-100 mm), de Numerical Rating Scale (NRS-schaal 0-10 cm) en de Verbal Rating Scale (VRS-schaal meest gebruikt als 6 puntsschaal: geen, heel licht, licht, nogal, ernstig, heel ernstig). Voor de behandeling van pijn moet minimaal worden gestreefd naar een klinisch relevante afname van de pijn (2 punten op een 0-10 schaal en/of afname van 30%) en bij voorkeur naar een pijnintensiteit van < 5.

Pijn bij kanker

Door **Beaver et al** is de relatieve analgetische potentie onderzocht van intramusculaire doses oxycodon en morfine in een dubbelblinde vergelijkende studie bij patiënten met chronische kankerpijn. Bestudeerde parameters waren het totale verschil in pijnintensiteit (PID) en verschil in piekintensiteit. Indien zowel intensiteit als duur van de pijnstilling wordt meegenomen is oxycodon 0.68 (0.32-1.07) zo potent als morfine, maar 0.82 (0.12-67) zo potent als uitgegaan wordt van de piekpijnstilling. Bij doseringen die equivalente piekeffecten gaven had oxycodon een kortere werkingsduur dan morfine. De brede betrouwbaarheidsintervallen beperken de waarde van deze uitkomsten.

Door **Kalso et al** werd in een dubbelblinde cross-over studie bij 20 patiënten met gemetastaseerde kanker die een sterk werkend opioïd nodig hadden de bruikbaarheid van intraveneuze patiënt gecontroleerde pijnbehandeling (PCA) onderzocht voor de voorspelbaarheid van orale doseringen oxycodon en morfine. Pijnintensiteit werd gemeten met de VAS schaal elke 4 uur. Zowel PCA oxycodon als PCA morfine verminderde de VAS score van 7.6 naar 1.1. De mediane oxycodon consumptie was 30% hoger dan met morfine (stat. significant $p < 0.01$).

In een observationele prospectieve studie van **Gagnon et al** zijn de gegevens onderzocht van 63 patiënten waarbij opioïdrotatie was geïndiceerd (niet te verdragen bijwerkingen met of zonder onvoldoende pijncontrole). Alleen patiënten waarbij geroteerd is van morfine s.c. of hydromorfon s.c. naar s.c. oxycodon en waarbij een stabiele dosis oxycodon werd bereikt zijn geëvalueerd (19 patiënten). De gemiddelde dosering was bij de 8 patiënten op morfine 91 ± 81 mg en na rotatie oxycodon 75 ± 39 mg en bij de 11 patiënten op hydromorfon 28 ± 26 mg en na rotatie oxycodon 138 ± 99 mg. 38 patiënten werden geroteerd naar oxycodon vanwege delirium; bij 13 (34%) was het delirium reversibel. Andere redenen waren: 3 patiënten met misselijkheid, waarvan 1 verbeterde; 4 patiënten met sedatie, waarvan er 1 verbeterde en 5 onbekend. 13 patiënten werden overgezet van orale naar subcutane toediening van oxycodon (conversieratio 2:1).

Postoperatieve pijn

In 2 klinische studies is i.v. oxycodon vergeleken met morfine; daarnaast zijn er 2 studies beschikbaar over epidurale toediening van oxycodon.

In een dubbelblinde studie van **Kalso et al** is intraveneuze toediening van oxycodon (20 patiënten) en morfine (19 patiënten) gedurende 2 uur vergeleken in doseringen van 0,05 mg/kg na electieve

buikchirurgie. De behoefte aan pijnstilling werd elke 5 minuten geëvalueerd. Er werd geen complete pijnstilling bereikt; bij een pijnintensiteit van 33-45 op een VAS-schaal van 0-100 mm wilden patiënten geen verdere pijnstilling meer. Dit stadium werd het eerste stadium van pijnverlichting genoemd). Om eenzelfde analgetisch effect te bereiken was minder oxycodon nodig dan morfine: om het eerste stadium van pijnverlichting te bereiken was de gemiddelde consumptie van oxycodon 13.2 ± 2.1 mg (range 3-38.5 mg) tegen 24.9 ± 3.9 mg (range 4-63 mg) van morfine; en de totale consumptie van oxycodon was 21.8 ± 2.9 mg tegen 34.2 ± 4.0 mg van morfine. Het eerste stadium van pijnverlichting werd met oxycodon na 28 ± 4.8 min (range 5-73 min) bereikt en met morfine na 46 ± 6.9 min (range 5-110 min).

Beperking van de studie is dat de patiënten regelmatig wakker gemaakt werden om te vragen of nog aanvullende pijnstilling nodig was, wat geleid kan hebben tot verhoogde opioïdconsumptie.

Door **Silvasti et al** is in een gerandomiseerde studie bij 50 patiënten met borstreconstructie of grote rugoperatie PCA toegepast voor postoperatieve pijnbestrijding, waarbij telkens een bolusinjectie van 45 microg/kg morfine en 30 microg/kg oxycodon werd toegediend (max. 6/uur, lock-out tijd 5 min). Na 3, 9 en 24 uur is de kwaliteit van de pijnstilling (VAS 50-cm schaal). Er bleek er geen verschil in morfine- en oxycodonconsumptie (gemeten in mg) gedurende 24 uur. Er waren geen significante verschillen in mediane VAS scores in rust en bij inspanning (al was de VASoxycodon na 24 uur bij inspanning wel hoger dan de VASmorfine).

Door **Backlund et al** is epidurale toediening gedurende 24 uur van oxycodon 0.15 mg/kg vergeleken met morfine 0.015 mg/kg. Als open controle groep diende een i.v. injectie met dezelfde dosering oxycodon. Postoperatieve pijn in rust en bij inspanning werden gemeten met een 4-punts VRS schaal. Pijnscores in rust waren niet verschillend. De gemiddeld totale consumptie van epiduraal morfine was 7.7 ± 1.5 mg, epiduraal oxycodon 65 ± 13 mg en oxycodon i.v. 72 ± 15 mg. Op basis hiervan is door de auteurs een epidurale dosisratio berekend van 1:8.4 en 1:9.8 op basis van de infusiesnelheid.

Epidurale toediening van oxycodon 6 en 12 mg/dag en morfine 6 mg/dag bij 75 vrouwen voor postoperatieve pijnbestrijding na een gynaecologische operatie is in een dubbelblinde, gerandomiseerde prospectieve studie onderzocht door **Yanagidate et al**. De werkzaamheid is onderzocht aan de hand van de volgende parameters: pijn in rust en bij hoesten (VAS 0-100 mm schaal) en de behoefte aan pijnmedicatie (0-10 schaal). VAS pijnscores in rust waren 6 en 24 uur na de operatie statistisch significant lager bij epidurale morfine vergeleken met oxycodon 6 mg/dag. Oxycodon 12 mg/dag was statistisch significant dan 6 mg/dag 24 uur na de operatie. In rust waren er geen significante verschillen in pijnscores. De behoefte aan pijnmedicatie was niet significant verschillend tussen de groepen.

Discussie:

Over de werkzaamheid van parenterale toepassing van oxycodon bij ernstige pijn bij kanker zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. In de vergelijkende studie van Beaver is vooral gekeken naar analgetische potentie; hierin blijkt oxycodon minder potent dan morfine. Dit wordt ondersteund door de studie van Kalso, waarin meer oxycodon nodig is om eenzelfde analgetisch effect te bereiken.

Bij postoperatieve pijn is volgens de studie van Kalso oxycodon potenter dan morfine; in het onderzoek van Silvasti was er daarentegen geen verschil in morfine- en oxycodonconsumptie. Het analgetisch effect van oxycodon na epidurale toediening is wisselend. Epidurale toediening van oxycodon is overigens een in Nederland niet geregistreerde toepassing.

Door Enting et al en in de richtlijn Pijn van het VIKC wordt een potentieratio van 3:4 (oxycodon: morfine) aangehouden bij opioïdrotatie bij kankerpijn.

Opvallend is het verschil in potentieratio's van oxycodon t.o.v. morfine bij pijn bij kanker en bij postoperatieve pijn. Gezien de brede betrouwbaarheidsintervallen en de kleine patiëntenaantallen in de studies moeten gegeven ratio's meer als een grove schatting worden beschouwd.

Conclusie:

Op basis van de beschikbare gegevens kan er vanuit worden gegaan dat er -mits gedoseerd op basis van het klinisch effect- geen verschil in werkzaamheid is tussen beide opioïden.

4.b. Bijwerkingen

Zowel morfine als de oxycodon injectie vertonen de gebruikelijke opioïdbijwerkingen. Volgens de registratietekst van oxycodon worden obstipatie, misselijkheid en sufheid zeer vaak gerapporteerd en komen braken, diarree, buikpijn, gastritis, dyspepsie, anorexie, duizeligheid, asthenie, nerveusheid, slapeloosheid, angst, verwarring, paresthesie, abnormale gedachten, jeuk en urticaria hoofdpijn vaak voor. Stemningsveranderingen en hallucinaties zijn bij oxycodon en morfine beschreven. Alleen in de studie van Heiskanen met oxycodon en morfine met gereguleerde afgifte

is er sprake een statistisch significant verschil in bijwerkingen. Hierbij trad obstipatie significant meer op bij oxycodon en braken meer bij morfine. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Door Maddocks et al werd bij 13 patiënten met delirium bij (o.a.) subcutane toediening met morfine bij overzetten op subcutane toediening van oxycodon bij ongeveer de helft van de patiënten verbetering van de cognitieve functies bereikt. Hoewel er aanwijzingen zijn dat oxycodon t.o.v. morfine mogelijk een lagere incidentie van CNS-achtige bijwerkingen heeft, zijn gegevens hierover beperkt. In de studie van Yanagidate bij epidurale toediening statistisch significant minder bijwerkingen (braken, jeuk dan morfine); epidurale toediening is echter geen geregistreerde toepassing van oxycodon epiduraal. Bij postoperatieve pijnbehandeling met opioïden is ademhalingsdepressie de meest gevreesde bijwerking die regelmatige controle noodzakelijk maakt. In een studie bij gezonde vrijwilligers gaf oxycodon meer ademhalingsdepressie dan morfine; in klinische studies is dit niet gezien.

Discussie: Op basis van de beschikbare gegevens moet er vanuit worden gegaan dat met oxycodon in principe dezelfde bijwerkingen kunnen optreden als met morfine. Er wordt bij de beoordeling geen rekening gehouden met de individuele gevoeligheid van patiënten voor opioïden. Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij ernstige belastende bijwerkingen vermindering van de symptomen geeft.

Conclusie:

Er zijn geen statistisch significante verschillen in bijwerkingen; wel kunnen bijwerkingen van opioïden per individu verschillen.

4.c. Ervaring

Oxycodon injectie is sinds 16-2-2004 in Nederland beschikbaar. Ook is de injectie in een aantal Europese landen geregistreerd (UK, Denemarken, Zweden, Finland, Noorwegen en Frankrijk), zij het dat de geregistreerde indicatie varieert. In Engeland is oxycodon injectie ook geregistreerd voor postoperatieve pijn.

De omzet in Nederland was in 2005 117.296 en in 2006 222.571 Euro.

Volgens opgave van de fabrikant zijn er 24 miljoen ampullen verkocht (in Europa?).

De ervaring kan als voldoende worden beschouwd.

Conclusie:

Er is sprake van voldoende ervaring met oxycodon injectie.

4.d. Toepasbaarheid

Oxycodon injectie kan volgens de registratietekst alleen bij volwassenen worden toegepast; morfine injectie kan ook bij kinderen worden gebruikt. In het algemeen gelden voor oxycodon injectie dezelfde contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen als voor morfine injectie. Oxycodon is daarnaast nog gecontra-indiceerd voor acute leveraandoeningen en ernstige lever- of nierfunctiestoornissen, morfine voor delirium tremens en convulsieve aandoeningen. Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctie- of nierfunctiestoornissen moet rekening gehouden worden met een mogelijk verhoogde oxycodonplasmaconcentratie (door sterk verminderde klaring) en zal de instelling op oxycodon bij deze patiënten behoudend moeten geschieden. Bij morfine is de eliminatiehalfwaardetijd bij nierfunctiestoornissen verlengd tot 41-141 uur (morfine) en 89-136 uur (morfine-6-glucuronide). Volgens een review van Dean zijn er aanwijzingen dat bij gebruik van morfine bij patiënten met kanker er risico bestaat op accumulatie van metaboliëten bij een creatinineklaring van < 50 ml/min. Ook oxycodon kan een langere eliminatiehalfwaardetijd hebben.

Conclusie:

Omdat oxycodon niet kan worden toegepast bij kinderen is de toepasbaarheid minder breed in vergelijking met morfine.

4.e. Gebruiksgemak

Oxycodon kan subcutaan en intraveneus worden toegediend als injectie of infusie. Morfine kan daarnaast nog intramusculair, epiduraal en intrathecaal worden toegediend. Beide kunnen als PCA worden gebruikt.

Conclusie:

Gebruiksgemak voor de patiënt is niet verschillend.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs voor oxycodon injectie 10 mg/ml is 2,09 Euro per ampul van 1 ml en 4,17 Euro per ampul van 2 ml.

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. Btw)

Geneesmiddel	Prijs per ampul (€)	Dosering (DDD)
Oxynorm inj.vl. 10 mg = 1 ml	€ 2,09	30 mg
Oxynorm inj.vl. 20 mg = 2 ml	€ 4,17	30 mg
Morfine inj.vl. 10 mg = 1 ml	€ 1,30	30 mg
Morfine inj.vl. 20 mg = 1 ml	€ 1,56	30 mg
Morfine inj.vl. 100 mg = 5 ml	€ 6,24	30 mg
Morfine inj.vl. 100 mg = 10 ml	€ 3,11	30 mg
Morfine epiduraal 2000 mg = 100 ml FNA MR	€ 24,27	30 mg
Morfine epiduraal cass. 250 mg = 50 ml FNA MR	€ 25,59	30 mg
Morfine epiduraal cass. 500 mg = 100 ml FNA MR	€ 39,13	30 mg
Morfine epiduraal cass. 1000 mg = 50 ml FNA MR	€ 33,87	30 mg
Morfine epiduraal cass. 2000 mg = 100 ml FNA MR	€ 55,69	30 mg

5.b. Bijzonderheden

Slechte metaboliseerders voor CYP2D6 (volgens Maddocks < 10%) zullen onvoldoende pijnstilling verkrijgen met oxycodon.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van oxycodon

6.a. Claim van de fabrikant

Oxycodon injectie voor de behandeling van ernstige pijn en voor de behandeling van ernstige postoperatieve pijn is ten minste gelijkwaardig in vergelijking met de standaard morfine injectie; bij gelijkwaardige effectiviteit treden minder bijwerkingen op bij de behandeling met oxycodon injectie.

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

Er is onvoldoende aangetoond dat bij gelijkwaardige effectiviteit minder bijwerkingen met oxycodon optreden.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Het gebruik van opioïden dient te worden beperkt tot die gevallen waarbij de niet-opioïde analgetica niet kunnen worden toegepast. Voor de behandeling van ernstige postoperatieve pijn met een opioïd kan oxycodon injectie worden toegepast als alternatief voor morfine. Bij de behandeling van chronische pijn bij kanker kan parenterale toediening van oxycodon worden toegepast wanneer orale toediening van oxycodon met gereguleerde afgifte niet meer mogelijk is. Oxycodon heeft geen voordelen boven morfine.

8. Literatuur

- Conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker 22-5-2007
- CBO. Richtlijn Postoperatieve pijnstilling. Utrecht, 2003. www.cbo.nl
- Integrale kankercentra. Palliatieve zorg: Landelijke richtlijn Pijn. www.ikcnet.nl.
- NHG. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding. Utrecht, 2005. <http://nhg.artsennet.nl>
- Enting RH, Rijt CCD van der, Wilms EB, et al. Behandeling van pijn bij kanker met systemisch toegediende opioïden. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145: 950-4.

- Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II.
- Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. J Pharmacol Exp Ther 1978; 207: 101-8.
- Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg PH. Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. J Clin Anesth. 1997; 9: 30-5.
- Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, et al. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. Support Care Cancer 1999; 7: 265-70.
- Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. Support Care Cancer. 2005; 13: 145-52.
- Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 587-93.
- Kalso E, Poyhia R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I, Tammisto T. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1991; 35: 642-6.
- Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 639-46.
- Leino K, Mildh L, Lertola K, et al. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. Anaesthesia 1999; 54: 835-40.
- Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. J Pain Symptom Manage 1996; 12: 182-9.
- Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 837-43. Erratum in: Arch Intern Med 2006; 166: 2387.
- Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 576-80.
- Yanagidate F, Dohi S. Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery. Br J Anaesth. 2004; 93: 362-7.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 juni 2007.

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