

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

Uw brief van  
7 mei 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/P2768941

Datum  
30 juli 2007

Ons kenmerk  
PAK/27051099

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 07/24: buprenorfine (buprenorfine Berkman®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 mei 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot buprenorfine (buprenorfine Berkman®), pleister voor transdermaal gebruik, 35, 52.5 en 70 microgram/uur. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/24.

Buprenorfine pleister is bestemd voor de behandeling van ernstige chronische pijn die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica. De pleister is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

Naar het oordeel van de CFH heeft buprenorfine bij de behandeling van ernstige chronische pijn geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van oraal morfine en transdermaal fentanyl. Transdermaal buprenorfine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met oromucosaal buprenorfine. Beide middelen kunnen met dezelfde standaarddosering van 1,2 mg worden geplaatst in hetzelfde cluster op bijlage 1A.

Concluderend adviseert het CVZ u om buprenorfine pleister (buprenorfine Berkman®) op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/24**

**buprenorfine (Buprenorfine Berkman®)**

Vastgesteld in de CFH vastgesteld van 23 juli 2007

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27038577

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 87 50

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a.	transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5.	Standaarddosering
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 mei 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Buprenorfine Berkman®

## 1. Inleiding

In de brief van 7 mei 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Buprenorfine Berkman®.

## 2. Nieuwe toedieningsvorm

### *Samenstelling*

### **2.a. transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®)**

Pleister met gereguleerde afgifte '35' 35 microg/uur; 25 cm<sup>2</sup>.  
Pleister met gereguleerde afgifte '52,5' 52,5 microg/uur; 37,5 cm<sup>2</sup>.  
Pleister met gereguleerde afgifte '70' 70 microg/uur; 50 cm<sup>2</sup>.

### *Geregistreeerde indicatie*

Ernstige chronische pijn die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica. De pleister is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor transdermaal buprenorfine op te nemen in het cluster van transdermaal fentanyl, cluster ON02ABADP V

#### *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 vergelijking komen de orale opioïden, transdermaal fentanyl en buprenorfine oromucosaal in aanmerking.

-In een groot cluster ON02AAAO V staan zowel kort- als langer werkende opioïden:

- morfine tablet en capsule met gereguleerde afgifte (MS Contin, Kapanol) en de morfine drank (Oramorph) met als indicaties acute en chronische hevige pijn, astma cardiale;
- oxycodon tablet met gereguleerde afgifte (OxyContin) en capsule en drank (OxyNorm), met als indicatie chronische pijn waarbij sterk werkende opioïden vereist zijn;
- hydromorfon capsules zowel met als zonder gereguleerde afgifte IR als SR Palladon) met als indicatie ernstige pijn bij kankerpatiënten.

-Er is een apart cluster ON02ABADP V voor transdermaal fentanyl waarin de Fentanyl pleister en Durogesic zijn opgenomen, met als indicatie chronische hevige pijn waarbij opioïden vereist zijn.

-Buprenorfine oromucosale tablet (Temgesic oromucosale tablet), met als indicatie postoperatieve pijn, staat op bijlage 1b.

<b>Gelijksoortig indicatiegebied</b>	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>De opioïden uit het grote cluster ON02AAAO V zoals morfine , zijn geregistreerd voor ernstige chronische of acute pijn (die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica). Transdermaal fentanyl heeft als indicatie chronische hevige pijn waarbij opioïden vereist zijn. Oromucosaal buprenorfine, is geregistreerd is voor postoperatieve pijn, maar is bij die indicatie geen eerste keus middel. Het wordt off label toegepast bij chronische hevige pijn. In de 1b-tekst van de buprenorfine pleister wordt oromucosaal buprenorfine nu aanbevolen als aanvullende pijnstilling naast de pleister nodig is; daardoor is het indirect geregistreerd bij chronische hevige pijn. Daardoor is het indicatiegebied voor een groot deel overlappend geworden.</p> <p><u>Conclusie:</u> het indicatiegebied van buprenorfine transdermaal is gelijksoortig aan dat van de orale opioïden, transdermaal fentanyl en buprenorfine oromucosaal.</p>
<b>Gelijke toedieningsweg</b>	<p>Voor de indeling in het GVS wordt voor een middel waarmee een systemisch effect wordt beoogd, alleen onderscheid gemaakt tussen toediening door middel van injectie en toediening niet door middel van injectie.</p> <p><u>Conclusie:</u> er is sprake van een gelijke toedieningsweg ten opzichte van die van de orale opioïden, transdermaal fentanyl en buprenorfine oromucosaal.</p>
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	<p>De buprenorfinepleister is alleen bij volwassenen toepasbaar. Oraal morfine en transdermaal fentanyl kunnen ook bij kinderen worden ingezet. Omdat het hier overlappende leeftijdscategorieën betreft hoeft dit clustering met een cluster voor volwassenen of vorming van een cluster voor volwassenen niet in de weg te staan.</p> <p><u>Conclusie:</u> buprenorfine transdermaal is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie buprenorfine oromucosaal en er is een grote overlap met die van de orale opioïden en transdermaal fentanyl.</p>
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	<p>De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op de overwegingen die zijn gebruikt bij de indeling van de opioïden in vorige beoordelingen en op het farmacotherapeutisch rapport van buprenorfine transdermaal (Buprenorfine Berkman), dat als bijlage is toegevoegd.</p> <p>Er zijn geen dubbelblinde studies gepubliceerd waarin buprenorfine transdermaal direct is vergeleken met andere stap 2 of 3 opioïden. In de kortdurende dubbelblinde, placebo gecontroleerde onderzoeken lijkt het te gaan om patiënten die werden behandeld met zwakwerkende opioïden of met sterk werkende opioïden in de lagere doseringen. Uit deze studies kan geen conclusie getrokken worden of het effect van de buprenorfinepleister vergelijkbaar is met dat van oraal morfine of met dat van de fentanylpleister. De werkzaamheid van transdermaal buprenorfine is gering; het effect was in sommige studies niet groter dan van placebo. Verder zijn er</p>

onvoldoende gegevens over transdermaal buprenorfine in het hogere geregistreerde doseringsgebied. In verband met de maximale dosering en het plafond effect van buprenorfine zijn er bovendien problemen te verwachten bij overschakelen van en naar hoge doses opioïden; hierover zijn geen gecontroleerde studiegegevens met buprenorfine bekend.

In de studies leidt overschakeling van buprenorfine oromucosaal naar buprenorfine transdermaal tot vermindering van de dosering buprenorfine oromucosaal, maar niet in de mate die op grond van de gebruikte dosering van de pleister mag worden verwacht. De verschillen tussen transdermaal buprenorfine en oromucosaal buprenorfine zijn echter niet dusdanig van aard dat kan worden gesproken van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

Omdat morfinepreparaten veelal worden toegepast ter bestrijding van pijn bij maligne aandoeningen en in de terminale fase een groot deel van de patiënten problemen met de orale toediening krijgt, is er een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de transdermale en oromucosale toediening aan de ene kant en de orale toedieningsvorm aan de andere kant. Bij slikproblemen is de orale toediening niet meer mogelijk.

In het GVS is er bij de indeling altijd uitgegaan van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen buprenorfine als partiële agonist/antagonist met een plafond effect en de volledige opioïdagonisten. Hierdoor is buprenorfine geen alternatief voor hoge doses opioïden. Of er klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan, is in de huidige literatuur en in de internationale richtlijnen een punt van discussie. In de Nederlandse richtlijnen wordt wel uitgegaan van een klinisch relevant verschil: voor de NHG is dit de reden om buprenorfine niet bij de eerstelijnsmiddelen op te nemen. In de concept-CBO richtlijn wordt buprenorfine niet genoemd. Transdermaal buprenorfine is alleen onderzocht in een lage dosering tot een equivalent van 120 mg morfine per dag, terwijl fentanyl kan worden gedoseerd tot een equivalent van 1100 mg morfine per dag. Omdat morfinepreparaten veelal worden toegepast ter bestrijding van pijn bij maligne aandoeningen en in de terminale fase een groot deel van de patiënten steeds hogere doseringen nodig heeft, is er een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen transdermaal buprenorfine en transdermaal fentanyl.

Conclusie: Er is een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de transdermale en oromucosale toediening aan de ene kant en de orale toedieningsvorm aan de andere kant. Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen transdermaal fentanyl en transdermaal buprenorfine. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen transdermaal buprenorfine en oromucosaal buprenorfine.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden

geconcludeerd dat transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®) onderling vervangbaar is met oromucosaal buprenorfine.

#### *2.a.5. Standaarddos*

Transdermaal en oromucosaal buprenorfine hebben beide de ATC-code N02AE01. Voor transdermaal en oromucosaal buprenorfine is dezelfde DDD vastgesteld, namelijk 1,2 mg. Deze DDD valt binnen de in de registertekst genoemde doseringsrange van transdermaal buprenorfine bij ernstige pijn van 35- 140 microg/uur, wat overeenkomt met 0,8-3,2 mg/dag. De standaarddos voor transdermaal buprenorfine kan worden vastgesteld op 1,2 mg.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®) als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met oromucosaal buprenorfine (Temgesic®). Beide kunnen samen een cluster vormen en als groep N02AE01 op bijlage 1A worden geplaatst. Als standaarddosering kan voor beide 1,2 mg worden gehanteerd.

### **3. Conclusie**

Transdermaal buprenorfine is onderling vervangbaar met oromucosaal buprenorfine. Buprenorfine Berkman® kan samen met oromucosaal buprenorfine worden geplaatst in een nieuwe groep op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met voor beide middelen een standaarddos van 1,2 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmacotherapeutisch rapport transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®)

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met oraal morfine, transdermaal fentanyl en oromucosaal buprenorfine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Van buprenorfine transdermaal zijn zeer beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar. Er zijn geen dubbelblinde studies gepubliceerd waarin buprenorfine transdermaal direct is vergeleken met andere stap 2 of 3 opioïden. In tegenstelling tot transdermaal fentanyl – dat gedoseerd kan worden tot een equivalent van 1100 mg morfine per dag- is transdermaal buprenorfine alleen onderzocht in lage doseringen tot een equivalent van 120 mg morfine per dag. Uit de kortdurende dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken kan geen conclusie getrokken worden of het effect van de buprenorfinepleister vergelijkbaar is met dat van oraal morfine of met dat van de fentanylpleister. In de studies leidt overschakeling van buprenorfine oromucosaal naar buprenorfine transdermaal tot vermindering van de dosering buprenorfine oromucosaal, maar niet in de mate die op grond van de gebruikte dosering van de pleister mag worden verwacht. De werkzaamheid van transdermaal buprenorfine is gering; het effect was in sommige studies niet groter dan van placebo. In verband met de maximale dosering en het plafond effect van buprenorfine zijn er bovendien problemen te verwachten bij overschakelen van en naar hoge doses opioïden; hierover zijn geen gecontroleerde studiegegevens met buprenorfine bekend. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat er grote verschillen in bijwerkingen zijn ten opzichte van de andere sterk werkende opioïden. Erytheem treedt meer op bij de buprenorfinepleister dan bij de fentanylpleister. Vertigo, obstipatie en misselijkheid treden minder vaak op dan bij oraal morfine.

Morfine oraal en de fentanylpleister hebben een bredere toepasbaarheid en kunnen ook bij kinderen <12 jaar worden ingezet. Buprenorfine- en fentanylpleisters kunnen zonder dosisaanpassing worden toegepast bij een gestoorde nierfunctie. Ten opzichte van oromucosaal buprenorfine is er geen groot verschil in toepasbaarheid.

De buprenorfinepleister behoeft slechts eenmaal per 4 dagen te worden verwisseld, de fentanylpleister eenmaal per 3 dagen. De oromucosale tablet wordt 3-4 maal daags gedoseerd. De pleister en de oromucosale tablet zijn van voordeel bij problemen met slikken. De pleisters kunnen goed gebruikt worden bij patiënten, die in een stabiele situatie verkeren en bij wie de morfinebehoefte bekend is.

Buprenorfine Berkman is 3-4 maal zo duur als morfine met gereguleerde afgifte, tweemaal zo duur als buprenorfine oromucosaal, en 30% duurder dan de fentanyl pleister.

Als gekozen wordt voor een pleister met een sterk werkend opioïd heeft de fentanylpleister de voorkeur boven de buprenorfinepleister, omdat dit een volwaardig alternatief voor morfine is zonder plafond-effect of maximale dosering. Bovendien is voor fentanyl transdermaal in dubbelblind onderzoek wel vastgesteld dat het effect vergelijkbaar is met dat van oraal morfine. De conclusie is dat de CFH geen plaats ziet voor transdermaal buprenorfine bij de behandeling van ernstige chronische pijn.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn heeft buprenorfine geen meerwaarde ten opzichte van oraal morfine en transdermaal fentanyl.

## 2. Inleiding

Transdermaal buprenorfine

<b>Geneesmiddel</b>	transdermaal buprenorfine (Buprenorfine Berkman®)
<b>Samenstelling</b>	Pleister met gereguleerde afgifte '35' 35 microg/uur; 25 cm <sup>2</sup> . Pleister met gereguleerde afgifte '52,5' 52,5 microg/uur; 37,5



	cm <sup>2</sup> . Pleister met gereguleerde afgifte '70' 70 microg/uur; 50 cm <sup>2</sup> .
<b>Geregistreeerde indicatie</b>	Ernstige chronische pijn, die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica. De pleister is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn.
<b>Dosering</b>	Begin dosering: nog niet met opioïden behandelde patiënten: pleister van 35 microg/uur. Bij overschakeling van patiënten die eerder opioïden ontvingen is de dosis afhankelijk van de aard en de dosering van de vorige medicatie, waarbij rekening wordt gehouden met de totale analgetische behoefte per 24 uur. (Na een dagdosis van 120 mg oraal morfine of 600 mg oraal tramadol wordt overgeschakeld op de pleister á 70 microg/uur. Als regelmatig aanvullende pijnstilling met een kortwerkend opioïd nodig is, bv 0,4-0,6 mg buprenorfine, wordt aangeraden over te gaan op de volgende pleistersterkte tot max. 2 pleisters á 70 microg/uur tegelijk. De pleister na uiterlijk 96 uur op regelmatige tijdstippen vervangen, bv tweemaal per week.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Partiële opiaatagonist op de u-receptor met tevens antagonistische werking op de kappa-receptor; werkt sterk analgetisch. Uit de pleister komt door gecontroleerde afgifte uit het adhesieve, copolymeergebaseerde matrixsysteem gedurende de applicatieduur buprenorfine met een relatief constante snelheid vrij. Na eerste aanbrenging duurt het 12-24 uur voordat de minimaal effectieve concentratie wordt bereikt.
<b>Bijzonderheden</b>	Buprenorfine wordt gerekend tot de sterk werkende opioïden. Als sublinguale tablet is het geregistreerd voor postoperatieve pijn en als substitutiebehandeling voor opioïdverslaving.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Ernstige chronische pijn kan zowel gaan om ernstige aanhoudende niet-kankerpijn als om pijn bij maligne aandoeningen. Omdat pijn bij levensbedreigende ziektes in de meeste gevallen chronisch is en de neiging heeft toe te nemen in de loop van de ziekte, is een voortgezette 'preventieve' medicatie aangewezen gedurende 24 uur. Gestreefd wordt naar een pijnintensiteitscore = 4, omdat een score = 5 interfereert met de dagelijkse activiteiten. De medicatie moet volgens een gefaseerd schema worden toegediend. Bij kankerpijn wordt de WHO-pijnladder<sup>1</sup> aangehouden:

- Stap 1: Paracetamol ± NSAID
- Stap 2: Stap 1 + zwak opioïd (in de oorspronkelijke WHO-pijnladder codeïne; later ook tramadol)
- Stap 3: Stap 1 + sterk opioïd (b.v. morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon)

Ook bij niet maligne pijn vormen opioïden geen eerstelijnsbehandeling, maar zijn ze een onderdeel van de pijnbehandeling. Iedere patiënt heeft een individueel aangepast 'regime' van behandeling nodig waarbij de tijdsintervallen bepaald worden door de werkingsduur van de medicamenten. Zo werkt morfine met gereguleerde afgifte 8 tot 12 uur, de fentanylpleister 3 dagen, terwijl kortwerkend morfine na orale, rectale of parenterale toediening 4-6 uur werkt. Het vaste schema geldt zowel overdag als 's nachts. Als een analgeticum uit stap 1 voldoende lang, in de optimale dosis en frequentie en via de juiste toedieningsweg gegeven is en desondanks onvoldoende effect heeft op de pijnklachten, moet worden overgegaan naar de volgende fase. De waarde van stap 2 is bij patiënten met kanker omstreden, omdat zwakke opioïden bij de benodigde dosering dezelfde bijwerkingen hebben als sterke opioïden en de meerwaarde van deze tussenstap tussen paracetamol en opioïden niet is bewezen. Zo wordt in de **Landelijke Oncoline**

**richtlijn Pijn** en in de **Europese richtlijn voor kankerpijn**<sup>2</sup> stap 2 van de WHO-ladder overgeslagen. Bij niet maligne pijn ligt dit mogelijk anders: tramadol heeft in de Europese en Nederlandse richtlijnen<sup>3 4</sup> voor neuropatische pijn een plaats vóór sterk werkende opioïden als oxycodon.

Bij opioïden is er i.t.t. de NSAID's bij de meeste preparaten geen "*plafond*"-effect, dat wil zeggen dat er geen maximale dosis is, waarboven geen additioneel analgetisch effect meer kan worden bereikt.

Indien na verloop van tijd de dosering van een opioïd relatief snel moet worden verhoogd, dient wijziging van het opioïd (opioïdrotatie) te worden overwogen. *Opioïdrotatie* is het vervangen van het ene opioïd door een ander bij patiënten die ofwel teveel pijn hebben ondanks optimale dosering van het opioïd ofwel te veel belastende bijwerkingen ervaren.

Voor langdurige behandeling van chronische hevige pijn heeft de orale of transdermale toedieningsweg de voorkeur en worden van de langwerkende opioïde preparaten (morphine, fentanyl, oxycodon en oxymorfon) morfine retard en fentanylpleisters aangemerkt als eerste keuspreparaten. Omdat het enige tijd duurt voordat het gewenste effect wordt bereikt, wordt meestal ingesteld met een kortwerkend preparaat dat tevens gebruikt kan worden als doorbraakmedicatie.

De werkzaamheid van deze sterk werkende opioïden wordt in equipotente doseringen in het algemeen als vergelijkbaar beschouwd<sup>5 6 7 8</sup>. In het Farmacotherapeutisch Kompas<sup>9</sup> heeft morfine de voorkeur. Indien niet met oraal morfine wordt uitgekomen, worden transdermaal fentanyl, oraal hydromorfon of oraal oxycodon met gereguleerde afgifte als mogelijke alternatieven genoemd. Voor oxycodon zijn er aanwijzingen dat vaker aanvullende medicatie nodig kan zijn. Of hydromorfon van voordeel is boven de andere alternatieven is niet onderzocht. Ook oromucosaal buprenorfine, dat in Nederland alleen geregistreerd is voor postoperatieve pijn, wordt off label toegepast bij chronische hevige pijn. In de 1b-tekst van de buprenorfine pleister wordt oromucosaal buprenorfine ook aanbevolen als aanvullende pijnstilling naast de pleister nodig is. Voor de geregistreerde indicatie, nl bij postoperatieve pijn is oromucosaal buprenorfine geen eerstekeusmiddel<sup>10</sup>. Als nadeel van buprenorfine wordt het zgn. plafond-effect genoemd, waardoor een eventuele overschakeling op morfine problemen kan geven. In de richtlijnen, zoals de **Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van het NHG**<sup>11</sup>, de **Conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker**<sup>12</sup> en de **Europese richtlijn voor kankerpijn** wordt het meestal niet genoemd als alternatief voor morfine. In de **UK-richtlijn over niet-kanker pijn**<sup>13</sup> wijst men er op dat er geen klinisch bewijs is dat partiële opioïdantagonisten, als ze worden gecombineerd met of gebruikt na toepassing van volledige opioïdagonisten onttrekkingsverschijnselen veroorzaken of de pijnvermindering tegengaan. Omdat er geen RCT's van hoge kwaliteit zijn waarin de verschillende opioïden bij niet-kanker pijn met elkaar zijn vergeleken, stelt men de keuze in deze richtlijn afhankelijk van het klinische beeld en de ervaring. Specifieke voorkeurmiddelen worden niet genoemd. Volgens de WHO<sup>1</sup> kan buprenorfine vanwege een plafondeffect bij 3-5 mg echter niet beschouwd worden als een volwaardig alternatief voor een hoge dosering oraal morfine. In de EAPC-richtlijnen (2001) noemt men sublinguaal buprenorfine als een alternatief voor een lage dosering oraal morfine bij slikproblemen, en wijst men op de beperkte ervaring van langdurig gebruik bij kankerpijn.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Standaardbehandeling bij de behandeling van chronische ernstige pijn bij maligniteiten, waarbij toepassing van een opioïd noodzakelijk is, zijn morfine tabletten of capsules met gereguleerde afgifte. In eerste instantie wordt buprenorfine transdermaal daarom vergeleken met morfine. Daarnaast kan buprenorfine transdermaal worden vergeleken met de alternatieven van morfine zoals de fentanylpleister en met buprenorfine sublinguaal.

### **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 PAR was op het moment van beoordelen nog niet beschikbaar. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line en Cochrane op 11 juni 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: (buprenorphine AND transdermal) AND (morphine OR fentanyl) AND ((Humans[Mesh])). Dit leverde geen aanvullingen voor het dossier op.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid

De meest geaccepteerde schalen voor de beoordeling van de werkzaamheid bij pijn<sup>14</sup> zijn de Visual-Analog Scale (VAS; een 10 cm lange lijn waarop 'geen pijn' tot 'ergst mogelijke pijn' kan worden aangegeven) en de Numerical Pain Scale (NPS; een schaal van 0-10).

Parameters in de studies met buprenorfine waren respons, pijnintensiteit, gebruik van rescue medicatie, en pijnverlichting.

Er zijn geen dubbelblinde studies waarin buprenorfine transdermaal direct is vergeleken met andere stap 2 of 3 opioïden. In 4 kortdurende dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken zijn patiënten die al stap 2 of 3 opioïden gebruikten, al dan niet na een run-in fase, op gerandomiseerde wijze overgezet naar een van de drie beschikbare sterkten transdermaal buprenorfine of naar placebo. Tijdens de gehele duur van deze studies was gebruik van 0,2 mg sublinguale buprenorfine tabletten als rescue medicatie toegestaan. In de meeste studies waren verschillende ziekten verantwoordelijk voor de ernstige chronische pijn, zowel van maligne als niet maligne aard. Adjuvante analgetica in een vaste dosering waren toegestaan. De primaire uitkomstparameter in alle gerandomiseerde klinische studies was de respons. Deze was in de studies echter verschillend gedefinieerd.

Studie	Geneesmiddelen (transdermaal µg/uur)	n	Resultaat (ITT, LOCF)			
			Respons* (%) (sd)	Vermindering in rescue medicatie (mg (sd) of %)	Gemiddelde pijn-verlichting (1-4)	geen of lichte pijn op einde studie(%)
<b>Böhme, et al 2003<sup>15</sup></b> ; Eur., 26-83 jaar; 6 dagen	buprenorfine 35	35	34 ns	ns		
	buprenorfine 52,5	41	37 ns	ns		
	buprenorfine 70	38	50 ns	ns		
	placebo	37	31			
<b>Sorge, et al 2004<sup>16</sup></b> ; Eur., > 18 (56) jaar; 9 dagen	buprenorfine 35	90		-0,6 mg (0,4)		45 ns
	placebo	47		-0,4 mg (0,4)		46
<b>Sittl et al, 2003<sup>17</sup></b> ; Eur., 28-86 (59) jaar; 15 dagen	buprenorfine 35	41	37 <i>p</i> =0,03	-57% <i>p</i> <0,05	2,3	46
	buprenorfine 52,5	36	48 <i>p</i> =0,003	-62% <i>p</i> <0,05	2,4	60
	buprenorfine 70	40	33 (ns)	-52% <i>p</i> <0,05	2,5	61
	placebo	37	16	-8%	1,9	41
					<b>Pijnintensiteit (PI) (sd)</b>	
<b>Poulain<sup>8</sup>, 2006</b> ; Eur.; 29-90 jaar; 14 dagen	buprenorfine 70	94	75 (66-83)	-0 tablet	1,5 (1,5)	
	placebo	94	50( 40-60)	+0,9 tablet	2,7 (1,9)	

- *p* in tabel is vs placebo; ns=niet significant
- \* respons=wisselend gedefinieerd, zie beschrijving van studies

-In de studie van **Böhme et al, 2003** werden patiënten gerandomiseerd die gedurende een 5 daagse open run-in fase tenminste een bevredigende pijnverlichting behielden met sublinguaal buprenorfine (0,8-1,2 mg/dag). 55% had een maligne aandoening. 90-93% had daarvoor sterkwerkende opioïden gebruikt. De primaire uitkomstparameter was het aantal responders, gedefinieerd als het percentage patiënten dat niet meer dan één aanvullende sublinguale buprenorfine tablet van 0,2 mg per dag nodig had als 'rescue' therapie en die op alle meetpunten een bevredigende pijnverlichting rapporteerde. De onderzoekers wijten het ontbreken van een statistisch significant verschil van het percentage responders in de actieve behandelarmen ten

opzichte van placebo aan het optreden van een groot placebo-effect. Het percentage patiënten met goede tot volledige pijnverlichting nam in de actieve behandelgroepen toe met 13% na de eerste pleister en met 9% na de tweede pleister, terwijl deze in de placebogroep met resp. 20% en 11% afnam; het is echter onduidelijk of er in de mate van pijnverlichting significante verschillen waren. De pijnintensiteit nam in de actieve behandelgroepen af, terwijl deze in de placebogroep toenam; ook op dit punt is de significantie in de publicatie niet duidelijk.

-In de studie van **Sorge et al, 2004** werden patiënten gerandomiseerd die tenminste een bevredigende pijnverlichting behielden met sublinguaal buprenorfine (0,8-1,6 mg/dag) gedurende een 6 daagse open run-in fase. 33% had kankerpijn. De uitkomstparameters waren:

1. het aantal sublinguale buprenorfine tablet van 0,2 mg die per dag waren als aanvullende 'rescue' therapie vergeleken ten opzichte van placebo en ten opzichte van het sublinguale buprenorfinegebruik in de run-in fase;
2. de door de patiënt gerapporteerde intensiteit van de pijn (op een 5-puntenschaal: 0= niet, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig en 4=zeer ernstig) en de duur van de niet door pijn gestoorde slaap.

Vóórafgaand aan de run-in fase was tramadol het meest gebruikte opioïd, gevolgd door codeïne; morfine werd slechts door 8% van de patiënten gebruikt. De randomisatie is niet goed verlopen, omdat er in de 2 studie-armen geen gelijke verdeling was in het type pijn en de hoogte van buprenorfinegebruik in de run-in fase. In de buprenorfinearm zaten meer patiënten met niet-kankerpijn en in deze arm was tijdens de run-in fase gemiddeld een 0,2 mg hogere dosis oromucosaal buprenorfine gebruikt. Verder bleek in de placebo-arm aan het einde van de run-in fase de pijn beter te zijn bestreden dan in de buprenorfine-arm (milde tot matige pijn bij resp. 71,1% vs 64,7%). Zowel in de arm met de buprenorfinepleister als in de placebo-arm was de hoeveelheid oromucosaal buprenorfine vergeleken met de run-in fase afgenomen, nl met resp. 0,6 en 0,4 mg; de SD van 0,4 wijst niet op statistisch significante verschillen, maar in de publicatie wordt het verschil wel significant genoemd met een p-waarde van 0,01 op p.1813 en in de discussie op p. 1817 een p-waarde van 0,03. In pijnintensiteit waren er geen significante verschillen tussen de buprenorfine en de placebo-arm; wel waren er significante verschillen tussen buprenorfine en placebo wanneer de verschillen van de dubbelblinde fase en de run-in fase werden vergeleken. De conclusie van de auteurs uit dit onderzoek is dat de pleister geschikt is voor de behandeling van matig tot ernstige chronische pijn en dat er bewijs is voor equina-algesie tussen de buprenorfinepleister en de sublinguale tablet.

-In de studie van **Sittl et al, 2003** had 77% pijn vanwege een maligne aandoening; bij de rest was de pijn gerelateerd aan aandoeningen van het bewegingsapparaat of aan neuropatische pijn. Voorafgaand aan de studie gebruikten de meeste patiënten zwakke opioïden uit stap 2 van de WHO-pijnladder of een lage dosis sterke opioïden. Tramadol was het meest gebruikte opioïd (door ongeveer de helft van de studiepopulatie); andere gebruikte middelen waren oromucosaal buprenorfine (17%), codeïne (11%) en morfine (11%). Op dag 1 werd dit vervangen door de studiemedicatie. De primaire uitkomstparameter was het aantal responders gedefinieerd als het percentage patiënten dat vanaf studiedag 2 niet meer dan één aanvullende sublinguale buprenorfine tablet van 0,2 mg per dag nodig had als 'rescue' therapie en die na elke toediening een tenminste voldoende pijnverlichting rapporteerde. Secundaire uitkomstmaten waren ondermeer het gebruik van additioneel sublinguaal buprenorfine, de door de patiënt gerapporteerde mate van pijnverlichting (slecht, voldoende, goed, of volledig), de gemeten intensiteit van de pijn (op een 5-puntenschaal) en de duur van de niet door pijn gestoorde slaap. Om het gebruik van 'rescue' medicatie voor doorbraakpijn te vergelijken, werd de dosering van de vóór de studie gebruikte analgetica omgerekend naar buprenorfine-equivalenten: het bleek dat de gemiddelde opioïdconsumptie voorafgaand aan de studie equivalent was aan buprenorfine 0,8 mg/dag, terwijl tijdens de studie gemiddeld 0,3 mg/dag buprenorfine als 'rescue' medicatie werd gebruikt in de armen met buprenorfinepleisters en 0,7 mg/dag in de placebo-arm. De auteurs concluderen dat buprenorfinepleister gedurende 72 uur na aanbrengen werkzaam is in vermindering van de pijnintensiteit, pijnverlichting, de duur van de slaap en de verminderde behoefte aan rescue medicatie.

-In de niet-gepubliceerde studie van **Poulain et al, 2006** hadden alle patiënten kankerpijn. Voorafgaand aan een 2-wekendurende run-in fase waarin de patiënten werden overgezet op de buprenorfinepleister á 70 microg/uur, gebruikten de meesten een fentanylpleister á 25-50 microg/uur, en verder 90-150 mg/dag oraal morfine of tramadol 400-600 mg of 8-16 mg hydromorfon of 40-60 mg oxycodon. De op de buprenorfinepleister gestabiliseerde patiënten, i.e.

die met een gemiddelde pijnintensiteit (PI) < 5 op een schaal van 0-10 en een gemiddelde inname van maximaal 0,4 mg buprenorfine sublinguaal, werden vervolgens gerandomiseerd naar buprenorfine- of placebopleister voor een 2 weken durende onderhoudsfase. De primaire uitkomstparameter was: aantal responders gedefinieerd als het percentage patiënten met een gemiddelde PI <5 gedurende de laatste 6 dagen van de onderhoudsfase en die gemiddeld niet meer dan twee aanvullende sublinguale buprenorfine tabletten van 0,2 mg nodig heeft als 'rescue' therapie. Secundaire eindpunten waren het verloop van de PI, de benodigde rescue medicatie, en de tevredenheid van de patiënt op een 5 puntenschaal. Het percentage responders was significant groter in de arm met de buprenorfinepleister dan in de placebogroep.

Verder is de buprenorfinepleister onderzocht in diverse open (Griessinger et al; 2005<sup>19</sup>, Muriel et al, 2005<sup>20</sup>; Camba, 2007 **Likar et al, 2006**<sup>21</sup>

en retrospectieve studies (**Barutell, 2007**<sup>22</sup>, (**Sittl, 2005**<sup>23</sup>, die geen verder inzicht geven in de werkzaamheid.

#### Richtlijnen:

In de literatuur is er onduidelijkheid over de positie van de partiële opiaatagonist buprenorfine. In de **Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding van het NHG** worden opioïden onderverdeeld in opiaatagonisten (opiumalkaloïden (o.a. morfine, codeïne), synthetische opiaatagonisten (o.a. fentanyl, tramadol) ) en in partiële agonisten/antagonisten (o.a. buprenorfine, pentazocine). In deze richtlijn worden de partiële agonisten/antagonisten niet aanbevolen voor de huisartsenpraktijk vanwege ongewenste interacties met opiaatagonisten. Na voorafgaande toediening van volledige opiaatagonisten zouden partiële agonisten/antagonisten (gedurende enige tijd (uren) vrijwel geen analgetisch effect hebben en verder zouden door het antagonistische effect onthoudingsverschijnselen kunnen optreden.

In de **Concept-CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker** wordt buprenorfine helemaal niet genoemd. Volgens de **Duitse Richtlijnen** voor de behandeling pijn bij kankerpatiënten zijn er in equipotente doseringen geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende stoffen in fase 3. Volledige  $\mu$ -agonisten, zoals morfine, methadon, oxycodon, fentanyl of hydromorfon hebben het voordeel dat er geen plafond is. In onderzoeken van oraal morfine en de andere opioïden met gereguleerde afgifte zijn evenmin verschillen in werkzaamheid en bijwerkingenprofiel met de directe werkende toedieningsvormen naar voren gekomen. De werkzaamheid van fentanylpleister was in onderzoek vergelijkbaar met die van morfine retard. Er wordt op gewezen dat de buprenorfinepleister niet in alle placebo-gecontroleerde studies (Sittl, 2003; Böhme, 2003; Sorge, 2001) de soms hoge placeborespons kon overtreffen.

#### Discussie:

In 2 van de dubbelblinde, placebo gecontroleerde onderzoeken (Sorge, Sittl) ging het veelal om chronische pijn waarvoor in de meeste gevallen zwak werkende opioïden werden gebruikt. In de studie van Böhme zijn voorafgaand de studie sterk werkende opioïden gebruikt, maar is niet aangegeven in welke dosering. In de studie van Poulain gebruikte men veelal sterk werkende opioïden, maar niet in hoge dosering. In geen van deze dubbelblinde studies werd verder gedoseerd tot de geregistreerde maximale dosering van 140 microg/uur, maar zijn alleen doseringen van maximaal 70 microg/uur onderzocht.

Omdat verder alle patiënten tijdens de kortdurende gerandomiseerde studies 'rescue' medicatie mochten gebruiken voor doorbraakpijn (meestal werd hiervoor sublinguaal buprenorfine gebruikt), is de primaire uitkomstparameter niet alleen gebaseerd op het effect van de onderzochte medicatie, maar is deze ook afhankelijk van de gebruikte rescue medicatie. De betekenis van de positieve studie effecten is daarmee beperkt tot de conclusie dat het effect van buprenorfine transdermaal groter is dan van placebo en dat patiënten van zwakwerkende opioïden en van sterk werkende orale/transdermale opioïden in de lage doseringsrange kunnen worden overgezet op transdermaal buprenorfine tot een dosering van 70 microg/uur -en gecombineerd met buprenorfine sublinguaal- met behoud van pijncontrole. Er zijn onvoldoende gegevens over transdermaal buprenorfine in de hogere doseringsgebied, terwijl er vanuit de ervaring met buprenorfine oromucosaal behoefte bestaat om specifieke aandacht aan de hogere doseringsranges<sup>24</sup> te geven.

Gepubliceerde gegevens over verhoging van de dosering naar 140 microg/uur (3,2 mg/dag) zijn beperkt tot een pilot studie met 10 patiënten (**Mercadante et al, 2006**<sup>25</sup>). De auteurs concluderen

in deze publicatie, dat er studies nodig zijn waarin de dosis-respons relatie met hogere doses buprenorfine wordt onderzocht, alsof deze een volledige agonist zou zijn.

#### *Vergelijking met morfine oraal en fentanyl transdermaal:*

Er zijn geen dubbelblinde studies waarin buprenorfine transdermaal direct is vergeleken met andere stap 2 of 3 opioïden. Alleen in een gerandomiseerde open studie van **Pace, et al, 2007**<sup>26</sup> werd de buprenorfinepleister á 35 microg/uur gedurende 8 weken vergeleken met 60 mg oraal morfine met gereguleerde afgifte bij 52 patiënten met kankerpijn. In beide armen kon, indien nodig tramadol tot 200 mg/dag worden toegevoegd; andere pijnmedicatie zoals NSAID's of opioïden was tijdens de studie niet toegestaan. Uit deze kleine, open studie kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot de werkzaamheid transdermaal buprenorfine ten opzichte van oraal morfine, vanwege het open karakter gecombineerd met de in de discussie beschreven in Italië bestaande sterke weerstand tegen langdurig gebruik van morfine. Verder gaat het in deze studie om een bijzondere behandelopzet, die niet de WHO-pijnladder volgt en daarmee niet representatief is voor de Nederlandse situatie, omdat gelijktijdig gebruik van de stap 1 medicatie niet mogelijk was. Daarnaast is er alleen een kleine studie (**Koltzenburg et al, 2006**)<sup>27</sup> bij gezonde vrijwilligers waarbij de buprenorfinepleister 35 microg/24 uur is vergeleken met de fentanylpleister 25 microg/uur. Ook hieruit kunnen geen conclusie over de werkzaamheid van transdermaal buprenorfine worden getrokken.

Of de werkzaamheid van buprenorfine vergelijkbaar is met die van oraal morfine is onvoldoende duidelijk. Gezien de discussie over het plafondeffect van buprenorfine en het feit dat in de studies het effect van de buprenorfinepleister niet in alle gevallen werkzamer was dan placebo en de geregistreerde maximale dosering, kan dit niet voor vanzelfsprekend worden aangenomen. Van de fentanylpleister zijn er echter wel dubbelblinde, onderzoeken met een duur van tenminste 28 dagen waarin de werkzaamheid van de pleister vergelijkbaar is met die van morfine retard<sup>5</sup>. Verder is transdermaal buprenorfine alleen onderzocht in lage dosering tot een equivalent van 120 mg morfine per dag, terwijl fentanyl kan worden gedoseerd tot een equivalent van 1100 mg morfine per dag<sup>28</sup>.

#### *Vergelijking met oromucosaal buprenorfine*

De in de studie van Sorge gebruikte pleister van 35 microg/uur komt overeen met 0,8 mg oromucosaal buprenorfine per dag; deze pleister geeft in deze studie een vermindering van 0,6 mg in het gebruik van oromucosaal buprenorfine ten opzichte van de run-in fase en vergeleken met de placebo-arm bedraagt de vermindering maar 0,2 mg. De pleister voldoet in deze studie niet aan het te verwachten effect. In de studie van Böhme was er geen significant verschil in de vermindering van de rescue medicatie.

De in de studie van Sorge gebruikte pleister van 70 microg/uur komt overeen met 1,6 mg oromucosaal buprenorfine per dag; in deze studie zorgt de pleister echter voor maar een vermindering ten opzichte run-in fase van 0,9 oromucosale tablet, d.i. ongeveer 0,2 mg in het gebruik van oromucosaal buprenorfine van de placebo-arm. Ook in deze studie voldoet de pleister niet aan het te verwachten effect.

In de studie van Sittl zonder run-in fase was in de placebo-arm 0,7 mg buprenorfine oromucosaal als 'rescue' medicatie nodig vergeleken met 0,3 mg in de pleister-arm. Het verschil van 0,4 mg voldoet zelfs niet aan het effect wat van de laagste doseringpleister (35 microg/uur) zou mogen worden verwacht, nl 0,8 mg.

#### Conclusie:

Van buprenorfine zijn maar zeer beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar. Er zijn geen dubbelblinde studies waarin buprenorfine transdermaal direct is vergeleken met andere stap 2 of 3 opioïden. In tegenstelling tot transdermaal fentanyl – dat gedoseerd kan worden tot een equivalent van 1100 mg morfine per dag- is transdermaal buprenorfine alleen onderzocht in lage doseringen tot een equivalent van 120 mg morfine per dag. Uit de kortdurende dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies kan geen conclusie getrokken worden of het effect van de buprenorfinepleister vergelijkbaar is met dat van oraal morfine of met dat van de fentanylpleister. In de studies leidt overschakeling van buprenorfine oromucosaal naar buprenorfine transdermaal tot vermindering van de dosering buprenorfine oromucosaal, maar niet in de mate die op grond van de gebruikte dosering van de pleister mag worden verwacht. De werkzaamheid van transdermaal buprenorfine is gering; het effect was in sommige studies niet groter dan van placebo.

In verband met de maximale dosering en het plafond effect van buprenorfine zijn er bovendien problemen te verwachten bij overschakelen van en naar hoge doses opioïden; hierover zijn geen gecontroleerde studiegegevens met buprenorfine bekend.

#### **4.b. Bijwerkingen**

In de studie van **Sittl et al, 2003** traden bij ongeveer een derde deel van de patiënten met de buprenorfinepleister huidreacties op, meestel op de plakplaats van de pleister. In het open onderzoek van **Pace et al, 2007** kwamen vertigo, obstipatie en misselijkheid als bijwerkingen significant vaker voor bij morfine vergeleken met de buprenorfinepleister. In de langdurige open studie van **Likar et al, 2006** waren misselijkheid (9%), duizeligheid, braken, constipatie en vermoeidheid (bij 3-5%) de meest voorkomende systemische bijwerkingen en traden lokale bijwerkingen op als erytheem (12%) jeuk, (11%) en exantheem.

In de kleine, vergelijkende studies van **Kolzenburg, 2006** en in die van **Smid-Grendelmeier, 2006**<sup>29</sup> bij gezonde vrijwilligers leek het bijwerkingenprofiel van de fentanylpleister á 25 microg/uur gunstiger en trad bij de buprenorfinepleister á 35 microg/24 uur significant meer erytheem op.

De aanhangsel 1b tekst van buprenorfine Berkman meldt dat buprenorfine een aanzienlijk kleiner gevaar voor afhankelijkheid heeft dan zuivere opioïd-agonisten, vanwege de zeer trage dissociatie van buprenorfine van de opioïd (u)-receptor en de geleidelijke daling van de buprenorfine serumconcentratie. In studies zijn geen ontwenningssverschijnselen waargenomen, maar deze kunnen volgens de 1b tekst bij langdurig gebruik, zoals na onttrekking van opioïden, niet worden uitgesloten. Ook heeft buprenorfine –volgens de 1b-tekst- door zijn partiële opioïd-agonistische werking een brede veiligheidsmarge, waardoor onderdrukkende effecten op de cardiorespiratoire functies beperkt zijn. Het is echter onduidelijk hoe deze veiligheid zich verhoudt tot het gebruik van andere sterk werkende opioïden, omdat direct vergelijkend onderzoek hierover ontbreekt.

##### Discussie:

De bijwerkingen van fentanyl transdermaal zijn echter gelijk aan die van orale morfine, alleen obstipatie en sedatie komen wat minder vaak voor. Van oxycodon zijn er enige aanwijzingen dat het minder hallucinaties en delier geeft dan morfine. Uit een overzichtsartikel van **Dertwinkel, 1998**<sup>30</sup> bleek dat de laagste incidentie respiratoire depressie optreedt als een opioïd oraal of rectaal wordt toegediend. Van dat van de onderzochte stoffen kunnen morfine, buprenorfine en hydromorfon worden aangemerkt als opioïden met een lage incidentie van respiratoire depressie en methadon met een hoge.

##### Conclusie:

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat er grote verschillen in bijwerkingen zijn ten opzichte van de andere sterk werkende opioïden. Erytheem treedt meer op bij de buprenorfinepleister dan bij de fentanylpleister. Vertigo, obstipatie en misselijkheid treden minder vaak op dan bij oraal morfine.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde studies is de kwaliteit van leven niet gemeten.

#### **4.d. Ervaring**

Buprenorfine oromucosale tabletten en injecties zijn vanaf de jaren '80 op de markt in Europa en de VS. De pleister is vanaf 2001 in een aantal Europese landen beschikbaar. De fabrikant geeft aan dat de ervaring met de pleister ongeveer 250.000 patiëntjaren bedraagt.

Volgens de richtlijnen van de CFH is er bij een chronische indicatie sprake van voldoende ervaring indien na 3 jaar sprake is van meer dan 20.000 patiëntjaren.

##### Conclusie:

Met transdermaal buprenorfine bestaat er voldoende ervaring.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

In het algemeen gelden voor buprenorfine dezelfde contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen als voor morfine en de andere sterke opioïden.

Ten opzichte van oraal morfine: De buprenorfinepleister is volgens de registratietekst alleen bij volwassenen onderzocht; oraal morfine kan ook bij kinderen worden ingezet. Verder is de pleister niet geschikt voor acute pijnbestrijding, bij postoperatieve pijn of snelle aanpassing van de dosering. Een nadeel is dat voor de doorbraakpijn veelal gebruik wordt gemaakt van een

kortwerkende variant met dezelfde werkzame stof en dat buprenorfine oromucosaal hiervoor minder geschikt is dan de andere opioïden (morphine, oxycodon, hydromorfon) omdat de werking slechts langzaam intreedt. Een voordeel is dat de pleister toegepast kan worden bij slikproblemen en dat er i.t.t. bij morphine bij een gestoorde nierfunctie geen noodzaak is tot aanpassing van de dosering; dat is echter ook het geval bij hydromorfon en waarschijnlijk ook bij oxycodon.

Ten opzichte van de fentanylpleister:

De fentanylpleister kan ook bij kinderen vanaf 2 jaar worden ingezet. Fentanyl kan zonder dosisaanpassing, onder zorgvuldige controle bij een gestoorde nierfunctie worden toegediend; bij een sterk gestoorde leverfunctie moet de dosering worden aangepast. Bij cachectische patiënten (waarbij de hoeveelheid subcutaan vet sterk is afgenomen) wordt het gebruik van fentanylpleisters afgeraden.

Ten opzichte van oromucosaal buprenorfine:

De toepasbaarheid is vergelijkbaar.

Conclusie:

Morphine oraal en de fentanylpleister hebben een bredere toepasbaarheid en kunnen ook bij kinderen <12 jaar worden ingezet. Buprenorfine- en fentanylpleisters kunnen zonder dosisaanpassing worden toegepast bij een gestoorde nierfunctie. Ten opzichte van oromucosaal buprenorfine is er geen groot verschil in toepasbaarheid.

#### 4.f. Gebruiksgemak

De buprenorfine pleister is vergeleken met *oraal morphine met gereguleerde afgifte* van voordeel bij patiënten met slikklachten; het hoeft slechts eenmaal per 4 dagen te worden gedoseerd, terwijl morphine met gereguleerde afgifte 1-2 maal per dag moet worden gedoseerd. Nadelen van de pleisters zijn de nog tragere opbouw van de pijnstilling, dat de dosering niet snel kan worden aangepast, dat er niet mee getitreerd kan worden, het loslaten van de pleister bij transpiratie en het nadeel dat bij overmatige warmte (heet bad, zon) of wondjes de resorptie verhoogd kan zijn en daardoor meer bijwerkingen kunnen optreden.

De *fentanylpleister* wordt eenmaal per 3 dagen gedoseerd en heeft vergelijkbare voor- en nadelen in gebruiksgemak.

De *buprenorfine oromucosale tablet* is ook van voordeel bij slikproblemen, maar wordt 3-4 maal daags worden ingenomen.

Hydromorfon capsules met gereguleerde afgifte en oxycodon met gereguleerde afgifte worden tweemaal per dag ingenomen.

Hydromorfon en oxycodon capsules (directe afgifte) worden net als morphine elke 4-6 uur ingenomen. Van morphine met directe afgifte zijn ook nog andere toedieningsvormen (drank, injectie, zetpillen).

Conclusie:

De buprenorfinepleister behoeft slechts eenmaal per 4 dagen te worden verwisseld, de fentanylpleister eenmaal per 3 dagen. De oromucosale tablet wordt 3-4 maal daags gedoseerd. De pleister en de oromucosale tablet zijn van voordeel bij problemen met slikken. De pleisters kunnen goed gebruikt worden bij patiënten, die in een stabiele situatie verkeren en van wie bekend is welke morphinebehoefte zij hebben.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Kostenoverzicht: Opioïden - oraal/oromucosaal/transdermaal			
stofnaam	preparaat	standaarddosering	Per maand
buprenorfine	Buprenorfine Berkman	1,2 mg	€ 112,64
	Temgesic SL tabl. oromucosaal 0,2 mg	1,2 mg	€ 55,81
fentanyl	Fentanyl 50/75/100 pleister	0,83 mg	€ 81,07- 92,25
hydromorfon	Palladon IR caps. 1,3/2,6 mg	20 mg	€ 145,38
	Palladon SR caps. mga 4/8/16/24 mg	20 mg	€ 107,62
morphine	Morphine drank 1/5/20 mg/ml FNA	100 mg	€ 34,70- 64,99



morphine retard	Morfine Retard tabl. mga 10/30/60 mg	100 mg	€ 28,85
	Morfine Retard tabl. mga 100/200 mg	100 mg	€ 36,58
oxycodon	OxyContin tabl. mga 5/10/20/40/80 mg	75 mg	€ 127,41
	OxyNorm caps. 5/10/20 mg	75 mg	€ 97,11
	OxyNorm drank 10 mg/ml	75 mg	€ 145,76
tramadol	Tramadol caps. 50 mg	300 mg	€ 17,24
	Tramadol drup. 100 mg/ml	300 mg	€ 19,64
	Tramadol Retard tabl. mga 100/150/200 mg	300 mg	€ 19,87

De apotheekinkoopprijs van buprenorfine Berkman 35/52,5/70 microg/uur mg (excl. BTW) is per 4 stuks € 44,32 /60,44/ 80,59; dit betekent (voor de DDD van 1,2 mg per dag; 52,5 microl/uur) € 120,88 per maand; de aangevraagde vergoedingsprijs (-6,82%) komt daarmee op € 112,64.

**Conclusie:**

Buprenorfine Berkman is 3-4 maal zo duur als morphine met gereguleerde afgifte, tweemaal zo duur als de buprenorfine oromucosaal, en 30% duurder dan de fentanyl pleister.

### **5.b. Bijzonderheden**

Buprenorfine wordt gerekend tot de sterk werkende opioïden. In Nederland is voor dezelfde indicatie ook een andere buprenorfinepleister, Transtec® in dezelfde sterkten als de Berkman pleister geregistreerd. Een buprenorfine pleister van een andere fabrikant (BuTrans®) is in Nederland niet geregistreerd. Deze pleister heeft een toedieningsinterval van 7 dagen. Buprenorfine is in Nederland als sublinguale tablet geregistreerd voor postoperatieve pijn als Temgesic 0,2 mg. Als Subutex® 0,4 mg 2 mg en 8 mg is buprenorfine geregistreerd als substitutiebehandeling voor opioïdverslaving. Verder is Europees een combinatiepreparaat van buprenorfine en naloxon (Suboxone®) 2 mg/0,5 mg en 8 mg/2 mg, geregistreerd als substitutiebehandeling voor opioïdverslaving<sup>31</sup>.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van buprenorfine**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn zal de keuze steeds individueel worden bepaald. Indien een opioïd is geïndiceerd gaat de voorkeur uit naar oraal morphine met gereguleerde afgifte. Transdermaal fentanyl of transdermaal buprenorfine komt in aanmerking bij langdurige of chronische pijnstilling, slikklachten en/of gastro-intestinale problemen, en bij onvoldoende effectiviteit of teveel bijwerkingen met morphine. Transdermaal fentanyl en transdermaal buprenorfine lijken therapeutisch gelijkwaardig.

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

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn zal de keuze steeds individueel worden bepaald. Indien een sterk werkend opioïd is geïndiceerd gaat de voorkeur uit naar oraal morphine met gereguleerde afgifte. De fentanyl pleister kan een alternatief zijn voor orale morfinemedicatie bij chronische pijn bij patiënten met een stabiele opioïd behoefte en die slikproblemen hebben. Nadelen zijn de trage inwerkingtreding en de stapeling in de huid, waardoor niet snel op een veranderende opioïd behoefte, zoals in de laatste levensfase kan worden ingespeeld. In de praktijk is naast de behandeling met een pleister altijd een korter werkend opioïdpreparaat nodig, waarvan de werking sneller intreedt. Als gekozen wordt voor een pleister met een sterk werkend opioïd heeft de fentanylpleister de voorkeur, omdat dit een volwaardig alternatief voor hoge doseringen morphine is zonder plafond-effect. Bovendien is voor fentanyl transdermaal in dubbelblind onderzoek wel vastgesteld dat het effect vergelijkbaar is met dat van oraal morphine. Nadeel van buprenorfine is de maximale dosering, waardoor het geen alternatief is voor opioïden in de hoge doseringsrange.

## **7. CFH-advies**

### 7.a. CFH Advies

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn, gaat indien een opioïd is geïndiceerd de voorkeur uit naar oraal morfine met gereguleerde afgifte. Transdermale toediening kan een alternatief zijn bij patiënten met een stabiele opioïd behoefte en slikproblemen.

De werkzaamheid van transdermaal buprenorfine is gering. Daarnaast is buprenorfine vanwege het plafondeffect geen alternatief voor opioïden bij hogere doseringen. De commissie ziet daarom geen plaats voor de buprenorfinepleister bij de behandeling van ernstige chronische pijn. Als gekozen wordt voor een pleister heeft de fentanylpleister de voorkeur.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juli 2007.*

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

## 8. Literatuur

- 
- <sup>1</sup> World Health Organisation (WHO). Cancer pain relief. Second edition. Genève: WHO; 1996.
  - <sup>2</sup> ESMO Minimum Clinical Recommendations for the management of cancer pain. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i83-i85, 2005
  - <sup>3</sup> Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-69.
  - <sup>4</sup> Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn Polyneuropathie. Alphen aan den Rijn: van Zuiden Comm., 2005. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
  - <sup>5</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage 2007. *Arzneiverordnung in der Praxis*, Band 34. Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Januar 2007.
  - <sup>6</sup> Hanks GW, Conno F de, Cherny N et al Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations Expert working group of the research network of the European Association for Palliative Pain Care. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
  - <sup>7</sup> Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447.
  - <sup>8</sup> Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, et al. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.
  - <sup>9</sup> Loenen, AC van (hoofddred.). Farmacotherapeutisch Kompas 2007. Diemen: CVZ, 2007.
  - <sup>10</sup> CBO.Richtlijn Postoperatieve pijnbehandeling. Utrecht, 2003. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).
  - <sup>11</sup> NHG. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding. Juli 2005. <http://nhg.artsennet.nl>.  
Integrale kankercentra. Palliatieve zorg: Landelijke richtlijn Pijn. [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl).
  - <sup>12</sup> Conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. 2007. Nederlandse Vereniging voor Anesthesie. [www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl)
  - <sup>13</sup> Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. The Pain society 2004. Maart 2004.
  - <sup>14</sup> CPMP. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. EMEA, Londen, 21 november 2002. CPMP/EWP/612/00
  - <sup>15</sup> Böhme K, Likar R: Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 193-202.
  - <sup>16</sup> Sorge J, Sittl R: Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820.
  - <sup>17</sup> Sittl R, Griessinger N, Likar R: Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-168.
  - <sup>18</sup> Poulain P, Denier W, Douma J et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine ; a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. Manuscript submitted for publication.
  - <sup>19</sup> Griessinger N, Sittl, R, Likar R. Transdermal buprenorphin in clinical practice – a postmarketing surveillance study of 13,179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1147-56.
  - <sup>20</sup> Muriel C, Failde I, Micó AJ et al. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27: 451-62.
  - <sup>21</sup> Likar R, Kayser H, Sittl, R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther*. 2006; 28: 943-52.
  - <sup>22</sup> Barutell C de, González-Escalada FR, on behalf of the grupo de estudio de opioides de la sociedad Española del dolor. Efficacy and safety of buprenorphine TDS in conjunction with oral tramadol or morphine as rescue medication in the treatment of 390 patients with chronic pain: a summary of two retrospective spanish multicenter studies. *J Appl Ther Res* 2007; 6: 14-24.

- <sup>23</sup> Sittl R, Nuijten M, Nautrup BP. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 1022-31.
- <sup>24</sup> Overweg-van Kints J, Stricker BHCh. Falende pijnbestrijding tijdens sublinguaal gebruik van buprenorfine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1973-4.
- <sup>25</sup> Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine ? Preliminary data in cancer patients. *Support CARE Cancer* 2006, 15 november.
- <sup>26</sup> Pace MC, Passavanti MB, Grella E et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Frontiers in Bioscience* 2007; 12: 1291-99.
- <sup>27</sup> Kolzenburg M, Pokorny R, Gasser UE et al. Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain*. 2006; 126: 165-74.
- <sup>28</sup> Aanhangsel 1b tekst van Durogesic, dd 5 januari 2007.
- <sup>29</sup> Schmid-Grendelmeier P, Pokorny R, Gasser UE et al. A comparison of the skin irritation potential of transdermal fentanyl versus transdermal buprenorphine in middle-aged to elderly healthy volunteers. *Curr Medical Research and Opinion* 2006; 22: 501-9.
- <sup>30</sup> Dertwinkel R, et al. Opioids in chronic pain. *Baillieres Clinical anaesthesiology* 1998; 12: 39-52.
- <sup>31</sup> SPC Suboxone. 26/09/2006 Suboxone H-C-697.