

Svar på Sundhedsstyrelsens høring over Medicintilskudsnævnets indstilling om tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider, ATC-gruppe N02A m.fl.)

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

- Danmarks Apotekerforening
- Danske Patienter
- Dansk Gerontologisk Selskab
- Dansk Hæmatologisk Selskab
- Dansk Nefrologisk Selskab
- Dansk Neuropædiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
- Dansk Selskab for Geriatri
- Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastikkirurgi
- Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
- Foreningen af Kroniske Smertepatienter – FAKS
- Gruppe af smertespecialister
- Grünenthal Denmark ApS (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)
- Lægemiddelindustriforeningen – Lif
- Meda AS
- Migrænikerforbundet
- Norpharma A/S (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)
- Nycomed Danmark ApS
- Patient Foreningernes Samvirke
- Praktiserende læge Jørgen Holm
- Reckitt Benckiser Pharmaceuticals
- Sundhedsstyrelsen (før 1. marts 2012)
- Torben Voss

Sundhedsstyrelsen den 13. april 2012

Danmarks Apotekerforening

Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

26-03-2012

Vedr.: Høring over Medicintilskudsnævnets indstilling vedrørende revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 3. januar 2012, som er offentliggjort på styrelsens hjemmeside, udsendt Medicintilskudsnævnets indstilling vedrørende revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider) godkendt til markedsføring i Danmark.

Apotekerforeningen er ikke optaget på listen over virksomheder og foreninger m.v., som høres i forbindelse med Sundhedsstyrelsens afgørelser om revurderinger af tilskudsstatus. Apotekerforeningen har dog flere gange i forbindelse med tidligere afgørelser afgivet høringssvar, når foreningen er blevet bekendt med høringer, og foreningen har fundet det relevant at fremkomme med sine synspunkter.

Når tilskudsændringer skal effektueres, spiller apotekerne en væsentlig rolle, da det er apotekspersonalet, som informerer patienterne om tilskudsændringerne, varetager kommunikationen med læger om rettidig omlægning af behandlingen, håndterer omlægningen for patienter med dosisdispenseret medicin, administrerer klausuleret tilskud osv.

Foreningen finder det hensigtsmæssigt, at de praktiske erfaringer med den konkrete gennemførelse af styrelsens tilskudsændringer, som opleves af apotekerne, systematisk bringes videre til styrelsen. Apotekerforeningen anmoder på denne baggrund om fremover at blive optaget på listen over virksomheder og organisationer, der høres i forbindelse med kommende anbefalinger fra Medicintilskudsnævnet.

Det fremgår af Medicintilskudsnævnets indstilling vedrørende stærke smertestillende lægemidler, at der fremover kun bør være generelt tilskud til lægemidler med indhold af stofferne morfin og tramadol (og kun i specifikke former og styrker), dvs. at en lang række lægemidler med andre indholdsstoffer mister generelt tilskud. Derudover bør der efter Medicintilskudsnævnets opfattelse ydes generelt klausuleret tilskud til visse depotplastre til patienter, der ikke kan anvende peroral behandling. Eventuelt tilskud til andre behandlingsalternativer bør kun ydes efter enkelttilskudsordningen, dvs. efter individuel ansøgning og vurdering af Sundhedsstyrelsen.

I praksis indebærer de foreslåede tilskudsændringer derfor en vidtgående indskrænkning af de behandlingsalternativer, som er til rådighed for læger og patienter, hvis retten til medicintilskud skal bevares.

Apotekerforeningen konstaterer, at patienter, der i behandling med stærke smertestillende lægemidler, og som berøres af den aktuelle revurdering, er en meget sårbar patientgruppe, som ofte har været igennem et forløb, hvor flere forskellige præparater er afprøvet, inden man har fundet frem til den mest hensigtsmæssige behandling, der kan give den nødvendige smertedækning.

Apotekerforeningen har i den forbindelse hæftet sig ved, at der fra både speciallægers og patienters side er udtrykt stor bekymring over for de væsentlige indskrænkninger i mulighederne for at få tilskud til forskellige stærke smertestillende lægemidler, som foreslås med Medicintilskudsnævnets indstilling.

De foreslåede tilskudsafgørelser er endvidere yderst komplicerede, idet der helt ned til styrke- og lægemiddelformform inden for samme indholdsstof er taget stilling til tilskudsstatus. For eksempel foreslås det, at der til lægemidler med tramadol ydes tilskud til hårde kapsler i styrken 50 mg, men ikke i styrken 100 mg. Desuden ydes der tilskud til tabletter og visse depottabletter, men ikke tilskud til orale dråber, opløsning, opløselige tabletter, brusetabletter, depotkapsler, suppositorier og visse depottabletter.

Kompleksiteten i de foreslåede tilskudsregler betyder efter Apotekerforeningens opfattelse, at det er urealistisk, at læger og patienter skal kunne huske reglerne og have overblik over, hvilke lægemidler og -former, der ydes tilskud til. Dermed er der stor risiko for, at de ordinerende læger fejlagtigt udskriver et ikke-tilskudsberettiget præparat, i den tro at lægemidlet ydes generelt tilskud. I disse tilfælde vil patienten ikke kunne få tilskud på apoteket, og læge- og apotekspersonalet skal bruge tid på at udrede, om der er tale om en fejl, og der skal udskrives et andet lægemiddel. Dette kan skabe utryghed for patienten og forsinke behandlingen, da apoteket skal have kontakt til receptudstederen, inden en behandling kan ændres.

For at en så indviklet differentiering, som Medicintilskudsnævnet her lægger op til, overhovedet skal kunne fungere i praksis, er det nødvendigt, at reglerne understøttes af lægesystemerne, dvs. lægen automatisk i sit ordinationssystem skal kunne se, om et lægemiddel udløser generelt tilskud, eller om lægen skal søge om individuelt tilskud, samt hvilke klausuler der skal være opfyldt for at lægen retsmæssigt kan anføre "tilskud" på recepten.

Foreningen finder anledning af rejse spørgsmålet, om man bør overveje en model, hvor der fra det offentlige side ydes tilskud til en *behandling* i stedet for til et specifikt lægemiddel. Dette ville indebære, at lægen (i samarbejde med patienten) tager stilling til, hvilket lægemiddel patienten skal i behandling med, og såfremt patienten - på et oplyst grundlag - har præference for et dyrere ligeværdigt behandlingsalternativ, ville patienten kunne få tilskud til den del af medicinprisen, som svarer til prisen på det billigste behandlingsalternativ, og selv betale prisforskellen. Hvis behandling med det billigste alternativ slet ikke er en mulighed, kunne der være adgang til at modtage forhøjet tilskud, ligesom det er tilfældet inden for de eksisterende tilskudsgrupper.

Apotekerforeningen er enig med blandt andet Danske Patienter i, at der er behov for, at Medicintilskudsnævnet og Sundhedsstyrelsen foretager en samlet evaluering af erfaringerne med ordningen med revurderinger af tilskud, herunder afdække de samlede økonomiske og sundhedsmæssige konsekvenser af de allerede gennemførte tilskudsændringer.

Apotekerforeningen gør opmærksom på, at patienter, der får dosisdispenseret medicin, udgør et særligt problemområde i forbindelse med ændringerne i tilskudsstatus. Det forudsættes af Medicintilskudsnævnet og Sundhedsstyrelsen, at de praktiserende læger tager stilling til omlægning af patienternes medicinering, inden tilskudsændringerne træder i kraft. Apotekerne konstaterer imidlertid, at dette ikke er tilfældet, idet patienterne, der får dosisdispenseret medicin, i de fleste tilfælde ikke i tide er blevet omstillet til en billigere behandling eller har fået bevilget enkelttilskud.

Samtidig er disse patienter ofte så svage, at de ikke selv tager hånd om deres egen medicinering, men overlader dette til pårørende eller plejepersonale, som ikke har hverken kompetence eller ressourcer til tage ansvar for patienternes omlægning af behandling i forbindelse med tilskudsændringer. Der er derfor risiko for, at disse patienter ikke får det tilskud, som de er berettigede til, og kommer til at betale for høj en pris for deres medicin.

I praksis er det apotekerne som løfter opgaven med at identificere og kontakte de berørte dosiskunder og deres læger. Det er særdeles ressourcekrævende for apoteker med op til 400 dosiskunder (gennemsnittet er 195 dosiskunder pr. receptekspederende enhed) at finde frem til

de pågældende patienters udskrivende læger og kontakte disse for at afklare, om hver af patienterne skal have ordineret en anden medicin for at bevare retten til medicintilskud, eller om der er ansøgt om enkelttilskud.

Apotekerforeningen må konstatere, at myndighedernes tidligere opfordringer til lægerne om at være særligt opmærksomme på dosiskunder i forbindelse med ændringer i lægemidlers tilskudsstatus har været utilstrækkelig og ikke har haft den tilsigtede effekt. Dette er senest konstateret i forbindelse med tilskudsændringerne for antidepressiva og midler mod angst, der trådte i kraft den 5. marts 2012.

Apotekerforeningen skal på denne baggrund opfordre myndighederne til kraftigt at indskærpe overfor receptudstederne, at de har et særligt ansvar for at tage stilling til, om der som følge af tilskudsomlægninger, skal foretages ændringer i behandlingen for patienter, der modtager dosispakket medicin, da de pågældende ikke kan forventes selv at ville tage kontakt til lægen. Dette er helt nødvendigt for at sikre, at patienter, som får dosispakket medicin, også får det rette tilskud.

Endvidere ønsker Apotekerforeningen at gøre opmærksom på en uhensigtsmæssighed ved tilskudsomlægninger, som er relevant, når betingelserne for klausuleret tilskud for et lægemiddel ændres: I tilfælde hvor patienten i god tid inden ikrafttrædelsen kontakter sin læge med henblik på at få vurderet, om klausulbetingelserne stadig er opfyldt, og det konstateres, at patienten fortsat opfylder betingelserne, har lægen ikke mulighed for at angive på recepten, at betingelserne også er opfyldt efter omlægningen.

Apoteket må i disse tilfælde lægge til grund, at lægens vurdering er foretaget efter de gældende regler på udstedelsesdatoen, og apoteket er derfor nødsaget til at kontakte udstederen, når recepten skal ekspederes første gang efter ikrafttrædelsesdatoen for at få bekræftet, at tilskudspåtegningen også gælder efter de nye regler. Derved er der reelt ingen, som får gavn af, at patienten i god tid har kontaktet lægen.

Afslutningsvis bemærkes det, at Apotekerforeningen må tage forbehold for de eventuelle meromkostninger, der for apotekerne vil være forbundet med den foreslåede omlægning af tilskuddet for stærke smertestillende lægemidler, dvs. foreningen forudsætter, at apotekerne vil blive kompenseret for meromkostningerne over bruttoavancen.

Med venlig hilsen

Dan Rosenberg Asmussen

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Vedrørende høring over Medicintilskudsnetts indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Danske Patienter takker for mulighed for at afgive høringssvar. Overordnet set skal det påpeges, at det er ærgerligt, at styrelsen ikke tidligere i processen, efter den første indstilling blev fremlagt, reelt har inddraget de indkomne forslag fra interessenter. Danske Patienter ønsker derfor at afgive høring på den nuværende indstilling og håber, at interessenternes indspil i denne omgang vil indarbejdes i indstillingen, da vi mener, at patienternes perspektiv i revurderingen af lægemidler må spille en central rolle, da det er dem, der i sidste ende er brugerne af opioiderne.

En kritik, som ikke kan overhøres

Kritikken, som fremsættes er opbygget på baggrund af solid sundhedsprofessionel viden. At patienterne samtidig er enige i kritikken viser, at alle centrale parter, både brugere og behandlere, mener at omlægningen er problematisk. Derfor er det vigtigt at tage kritikken seriøst. Man bør således overveje om man fuldstændigt skal omgøre indstillingen på baggrund af kritikken.

Et sårbart område

Smertemedicin er af flere årsager et meget sårbart område. Derfor stiller Danske Patienter spørgsmålstegn ved, hvorvidt det overhovedet kan betale sig at foretage

Dato:
3.april 2012

Danske Patienter
Nørre Voldgade 90
1358 København K
Tlf.: 33 41 47 60
www.danskepatienter.dk

E-mail:
dt@dankepatienter.dk

Cvr. nr.:
31812976

revurderinger af området. Området for smertemedicin er blandt andet sårbart fordi:

- **Kompleksitet:** Smertepatienter er ofte komplekse patienter, som har været igennem utallige revurderinger af deres medicinering. Det er derfor en langvarig proces, som er gået forud for, at den enkelte patient i samarbejde med lægen har fundet den medicin, som passer til netop den patient. Smertepatienter er ikke ens, hverken fysiologisk eller biologisk, og det vil derfor være urealistisk at 'tvinge' patienter til at bruge den samme medicin.
- **For lille kapacitet:** I forlængelse af ovenstående er det uklart, hvordan man praktisk har tænkt sig at omlægge de 70.000 smertepatienter på kort tid til anden medicin. De praktiserende læger vil i denne periode blive pressede, eftersom de fleste smertepatienter har været forbi smertespecialister mange gange for at finde den rigtige kombination af medicinen til at nedbringe smerterne. Det vil derfor være nødvendigt at få smertespecialisternes hjælp til omlægningen. Kapaciteten på smerteklinikkerne er i dag for lille, hvis en omlægning af smertemedicinen skal foregå som foreslået og med hensyn til den enkelte patients behov. Ventetiderne på smerteklinikkerne vil derfor blive uhørt lange.
- **Social skævhed:** Kroniske smertepatienter har ofte få ressourcer, både økonomisk og helbredsmæssigt. Derfor kan det lede til svære økonomiske konsekvenser for den enkelte, hvis deres medicin pludselig mister det generelle tilskud, således patienten selv skal lægge hele beløbet ud, før de måske efterfølgende får bevilliget enkelttilskud. Det er et stort beløb at lægge ud for den enkelte patient, og det kan betyde en øget social skævhed og en ubehagelig nødvendighed til at skulle prioritere midlerne for den enkelte. Derudover vil der med stor sandsynlighed blive en social skævhed i, hvilke patienter der formår at opnå enkelttilskuddene. Dette er både fordi det vil kræve en indsats fra den enkelte at give udtryk for, at det gængse præparat ikke er det ønskværdige i den konkrete situation og fordi det i nogle tilfælde i praksis vil kunne kræve, at den enkelte patient får overbevist egen læge om, at løsningen er at søge enkelttilskud.
- **Ubehag:** Den enkelte smertepatient vil som nævnt typisk have gennemført langvarige forløb, for at blive velmedicineret. Det er et problem, hvis patienterne pga. revurderingen igen skal igennem denne proces, da ændring af medicin for den enkelte ofte er en stor belastning i overgangsfasen. Det vil både give risiko for nye bivirkninger, utryghed, ubehag og det kan blive en belastning i den enkeltes liv i forbindelse med arbejdsevne og det generelle sociale liv. Det vil også kunne betyde risiko for flere sygdomsmeldinger og en

hyppigere kontakt til sundhedsvæsenet, når patienterne igen skal skifte smertemedicin, hvilket i sidste ende vil kunne resultere i øgede udgifter for samfundet.

Klausuleret tilskud til kroniske smertepatienter

Danske Patienter foreslår derfor, at man kan give klausuleret tilskud til de kroniske smertepatienter, som har været i en kompleks længerevarende udredning i samarbejde med et smertecenter, på den medicin, som patienten allerede er velmedicineret med.

Rigide enkelttilskudsregler er problematiske for både læge og patient

Det helt afgørende for at modvirke kvalitetsforringelse af behandling i forbindelse med en tilskudsomlægning, at proceduren for ansøgning om enkelttilskud til stadighed er enkel og ikke opleves som en barriere for lægen, for at sikre patienten den bedst mulige behandling.

Overordnet om revurdering af stærke smertestillende lægemidler

Danske Patienter støtter, at man i det danske sundhedsvæsen bruger lægemidler rationelt. For Danske Patienter er det dog afgørende, at ønsket om at opnå økonomiske besparelser ikke går ud over patienterne i form af ringere behandlingseffekt, højere medicinpriser, flere bivirkninger eller ikke-behandlingsindikerede tvungne medicinskift, der kan skabe utryghed eller direkte betyde, at patienter frafalder behandlingen.

Derfor opfordrer Danske Patienter generelt til, at man som led i den konkrete revurderingsproces indfører systematisk afdækning og inddragelse af konsekvenserne for de meget forskellige patientgrupper, som vil blive berørt af tilskudsændringen, og at man indfører en informationspligt overfor patienter, som bliver berørt af ændringerne. Det er tilmed vigtigt at informere patienterne tidligt, således de ikke kommer i klemme økonomisk. Hvis de informeres tidligt om ændringen i tilskudsordningen, kan de, inden tilskuddet ophører, i samarbejde med lægen få søgt enkelttilskud til det ønskede velafprøvede præparat, som passer til netop dem.

Afsluttende kommentarer

Danske Patienter håber derfor, at Lægemiddelstyrelsen vil tage patienternes og også fagfolkenes perspektiv på omlægningen seriøst. I virkeligheden skyder man med stor sandsynlighed sig selv i foden med omlægningen, da

Danske Patienter er paraply for patientforeningerne i Danmark. Danske Patienter har 16 medlemsforeninger, der repræsenterer 78 patientforeninger og 850.000 medlemmer: Astma-Allergi Danmark, Colitis Crohn-Foreningen, Danmarks Lungeforening, Danmarks Psoriasis Forening, Dansk Epilepsiforening, Dansk Fibromyalgi-Forening, Diabetesforeningen, Giftforeningen, Hjerteforeningen, Kræftens Bekæmpelse, Landsforeningen af polio-, trafik- og ulykkesskadede (PTU), Landsforeningen mod spiseforstyrrelser og selvskade (LMS), Nyreforeningen, Parkinsonforeningen, Scleroseforeningen og Sjældne Diagnoser.

den i realiteten kan betyde øgede sundhedsudgifter. Tilmed vil det også kunne betyde øgede udgifter ift. tabt arbejdsfortjeneste hos de dårligt medicinerede smertepatienter. Det ønsker ingen. Derfor henstiller Danske Patienter at Lægemiddelstyrelsen, på baggrund af de ovenstående faktorer, virkelig overvejer, hvorvidt smerteområdet overhovedet skal revideres.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Morten Freil', written in a cursive style.

Morten Freil

direktør

ULLA KIRKEGAARD MADSEN

Fra: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Sendt: 12. april 2012 08:32
Til: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Emne: Høring over Medicintilskuds nævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Sent to GoPro Portal: 0

Sendt: 21. marts 2012 11:05
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Cc: Jette Thuesen
Emne: VS: VS: Høring over Medicintilskuds nævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Kære Elisabeth Thomsen

Jeg skal meget beklage, at Dansk Gerontologisk Selskab ikke har reageret på modtagelsen jeres mail om høring af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler. Jeg kan se, at du ad flere omgange har sendt til selskabet og anmodet om kvittering. Adressen er korrekt, men jeg er ikke blevet bekendt med dem, og jeg ved ikke hvor fejlen er opstået.

Jeg har dog været opmærksom på høringen, da jeg har fået tilsendt den via Lægevidenskabelige Selskaber.

Dansk Gerontologisk Selskab har imidlertid ingen bemærkninger til indstillingen fra Medicintilskudsnævnet.

Med venlig hilsen

Eigil Boll Hansen
Formand for Dansk Gerontologisk Selskab

ULLA KIRKEGAARD MADSEN

Fra: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Sendt: 12. april 2012 08:34
Til: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Emne: Høring over Medicintilskuds nævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Sent to GoPro Portal: 0

Fra: Sekretæren Dansk Hæmatologisk Selskab [<mailto:sekretaeren@hematology.dk>]
Sendt: 14. februar 2012 15:57
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: SV: Høring over Medicintilskuds nævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Til Lægemiddelstyrelsen

Dansk Hæmatologisk selskab har noteret sig medicintilskuds nævnets indstilling om, at generelt tilskud til Oxycodon præparater bortfalder. Idet vi tilslutter os, at man kan bruge morfinpræparater i langt de fleste situationer, hvor stærke smertestillende lægemidler er indicerede er vi bekymrede for generelt bortfald af tilskuddet, der også vil ramme nyreinsufficiente patienter. Indenfor de hæmatologiske område udgør patienter med Myelomatose (knoglemarvskræft) en særlig udfordring, hvad angår den smertestillende medicin. Mange af disse patienter har skeletdestruktioner og nogle har også truende eller manifest nyresvigt som led i sygdommen. Da morfin overvejende elimineres via nyrerne er oxycodon til sådanne patienter velindiceret. Vi vil derfor anmode om, at man medtænker sådanne patientgrupper ved tildeling af tilskud.

På vegne af Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS)

Henrik Frederiksen

Sekretær i DHS

Høringssvar

Fra: Dansk Nefrologisk Selskab

Vedrørende: Medicintilskudsrådets indstilling til tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Baggrund: Tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N02A samt visse lægemidler i grupperne N07BC og R05DA foreslås ændret, således at der udelukkende gives generelt tilskud til morfin og tramadol og klausuleret tilskud til depotplastre, hvis patienten ikke kan indtage peroral medicin. Tilskud til øvrige smertestillende midler i de nævnte grupper foreslås administreret efter enkelttilskudsordningen.

Svar: Dansk Nefrologisk Selskab er enig i og støtter udbredelsen af rationel anvendelse af lægemidler. I dette princip indgår også lægemidlers pris og det er fuldt forståeligt, at man søger at begrænse forbruget af de dyrere behandlingsalternativer ved revurdering af tilskudsstatus.

En stor del af patienterne med kronisk nedsat nyrefunktion har også akutte eller kroniske smerter. Smerterne kan både være iskæmisk betingede, neuropatiske, være knoglesmerter som følge af osteoporose eller osteomalaci, hydrøre fra musklerne eller være relaterede til nyrecyster eller stendannelse.

Når det haves in mente, at der kan være store forskelle på den enkelte patients respons (både hvad angår effekt og bivirkninger) på behandling med stærke smertestillende midler, er der dog ét forhold, som gør sig gældende for gruppen af nefrologiske patienter.

Det er velkendt, at patienter med nedsat nyrefunktion meget let får bivirkninger til behandling med morfin. Dette skyldes nedsat clearance af både moderstof og ikke mindst af farmakologisk aktive metabolitter. Bivirkninger i form af bevidsthedspåvirkning og respirationsinsufficiens kan være markante og alvorlige og nødvendiggøre indlæggelse eller at denne bliver forlænget. Problemstillingen ses f.eks. ikke sjældent i den daglige klinik, når patienter med nedsat nyrefunktion behandles med morfin i et postoperativt forløb. Af denne grund anvendes morfin ikke rutinemæssigt på de nefrologiske afdelinger, hverken til behandling af akutte eller kroniske smerter.

De samme farmakokinetiske forhold gør sig ikke gældende for oxycodon, ketobemidon, fentanyl, buprenorfin og methadon. Disse lægemidler har ikke farmakologisk aktive metabolitter i samme omfang og kan anvendes til nefrologiske patienter uden samme risiko for alvorlige bivirkninger.

Forslag: Da ovenstående gør sig gældende for en større gruppe patienter foreslås det at overveje at tildele klausuleret tilskud til hele gruppen af opioider, hvis creatininclearance er mindre end 60 ml/min (CKD 3-5) og patienten har brug for behandling med stærke smertestillende lægemidler.

Referencer:

P Niscola: The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. Current Drug Targets 2010; 11:752-8

FEM Murtagh: The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: Recommendations for practice. J Pain Palliat Care Pharmacother 2007; 5-16

M Dean: Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Sympt Management 2004;28(5):497-504

På vegne af Dansk Nefrologisk Selskab

Speciallæger i Intern medicin:Nefrologi og Klinisk Farmakologi

Thomas Elung-Jensen
Rigshospitalet

Jan Carstens
Odense Universitetshospital

ULLA KIRKEGAARD MADSEN

Fra: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Sendt: 12. april 2012 08:35
Til: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Emne: Høring over Medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Sent to GoPro Portal: 0

Fra: Gija Rackauskaite [<mailto:gijarack@rm.dk>]
Sendt: 3. februar 2012 10:55
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Cc: 'Henrik Simonsen'
Emne: SV: Høring over Medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

[Hermed kviterret for at DNPS har ingen kommentar med CC til DNPS formand.](#)

Med venlig hilsen

Gija Rackauskaite
Afdelingslæge, sekretær i DNPS
Tel. +45 7845 1435

Børneafdelingen • Aarhus Universitetshospital
Brendstrupgaardsvej 100 • DK-8200 Aarhus N

midt
regionmidtjylland

ULLA KIRKEGAARD MADSEN

Fra: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Sendt: 12. april 2012 08:36
Til: ULLA KIRKEGAARD MADSEN
Emne: Høring over Medicintilskudsnetnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Sent to GoPro Portal: 0

Fra: Lasse Bremholm [<mailto:lassebremholm@dadlnet.dk>]
Sendt: 23. februar 2012 11:58
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: SV: Høring over Medicintilskudsnetnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

kære Elisabeth Thomsen

DSGH har ingen kommentarer til nedenstående, finder indstillingen god.

DBH Lasse Bremholm

Revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider) i ATC-gruppe N02A, N07BC og R05DA

Dansk Selskab for geriatri takker for muligheden for at kommentere Medicinnævnets forslag til ændret tilskudsstatus for stærke smertestillende midler.

Smertetilstande er hyppige og volder betydelige gener for patienter og udfordringer både i primær- og sekundærsektor. Patientgruppens inhomogenitet og kompleksitet stiller krav til behandlerne. Det er derfor vigtigt, at læger uddannes til at varetage opgaven. Effekt, dosis, bivirkninger og interaktioner er velbeskrevet for de forskellige analgetika, men dog alligevel med individuelle variationer i den kliniske hverdag. Det er derfor afgørende, at der for den geriatriiske patientgruppe findes et rimelig bredt og let tilgængeligt udvalg af behandlingsmuligheder mod smerter.

Der ses regelmæssigt komplianceproblemer i den geriatriiske patientgruppe, hvor doseringshjælp kan være en af løsningerne, men plasterbehandling ved smerter kan være en relevant løsning til ældre patienter med kognitive deficit eller ved stor tabletmængde pga. multimorbiditet.

Endelig findes der i den geriatriiske patientpopulation patienter, som ikke er i stand til at indtage peroral medicin på grund af stærk almen svækkelse eller sygdom i gastrointestinal kanal medførende blandt andet dysfagi, opkastninger eller diaré. Til disse kan behandling med depotplaster være at foretrække ved moderate til svære kroniske smerter.

Vi er i Dansk Selskab for Geriatri helt enige i, at der ved ordinerings af smertebehandling også skal tages hensyn til pris for både patient og samfundsudgifter til medicintilskud. Vi anerkender opmærksomheden på de stigende sundhedsudgifter i Danmark, men finder også, at den aktuelle sag illustrerer en uheldig metode at styre medicinudgifter på, som bygger på mistillid til ordinerende lægers dømmekraft og sidst men ikke mindst behæftet med stigende administrativt besvær i en tid, hvor der ellers er fokus på det omsiggribende bureaukrati og tidskrævende kontorarbejde, som overdynges lægernes arbejdsdag og fjerner tiden fra patienterne.

Overordnet er forslagene til ændrede regler baseret på pris og i mindre grad på effekt, bivirkninger og compliance. Dette er ikke uproblematisk, for skal reglerne så ændres, når/hvis priserne ændrer sig?

En streng styring af medicinordinationer som den foreslåede har muligvis den ønskede økonomiske effekt, men vi finder i Dansk Selskab for Geriatri, at det vil medføre risiko for dårligere smertebehandling og øget tidsforbrug for læger til tilskudsansøgning og besvær for apoteker og patienter, som får ordineret medicin med kludder i tilskudsbevilling, herunder lægemidler med forskellig tilskudsstatus for forskellig styrke.

Vi mener, at der findes andre måder at lede vejen til en rationel smertebehandling, herunder medicinkonsulenter i primærsektor og samarbejde mellem hospitalslæger og farmaceuter (eller kliniske farmakologer).

På vegne af Dansk Selskab for Geriatri

Specialeansvarlig overlæge Trine Sander Pedersen

Næstformand i Dansk Selskab for Geriatri

Medicinsk afdeling O, Geriatriisk område

Herlev Hospital

Herlev Ringvej

2730 Herlev

Tlf. 38 68 25 24

Mail: trine.sander.pedersen@regionh.dk



Vedr. Høring om Medicintilskudsnævnets indstilling.....

Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastikkirurgi (DSHK) har følgende bemærkninger til indstillingen:

Selskabet har noteret sig, at udkastet indebærer en betydelig reduktion i antallet af præparater, som er omfattet af et generelt tilskud. Selskabets medlemmer er altovervejende ansat i hospitalsvæsenet, og er derfor omfattet af de regler, som gælder for de enkelte sygehuse for så vidt angår valg af smertestillende præparater. Reglerne er som bekendt fastsat af hospitalernes lægemiddelkomiteer.

De dyrere analgetika, væsentligst oxycodonerne, anvendes kun til patienter, som ikke tåler andre præparater evt. forårsaget af nedsat nyrefunktion, og lægerne skal i disse tilfælde argumentere for anvendelsen. Disse regler følges, og selskabet er ikke uenig i ønsket om at begrænse anvendelsen, dersom der findes billigere og ligeværdige præparater.

I en travl hverdag anvendes megen tid på EPM og fælles medicinkort, receptudstedelse m.v. Lægemiddelstyrelsen planlægger nu yderligere en arbejdsopgave i form af ansøgning om enkelttilskud for de læger, som står for udskrivelsen af patienter fra hospitalsafdelingerne.

DSHK skal derfor foreslå, at der gives hospitalsafdelingerne tilladelse til, at der opnås generelt tilskud til de omhandlede præparater under forudsætning af, at de lokale lægemiddelkomiteers regler overholdes. Det vil lette arbejdet i de kliniske afdelinger, og ikke indebære et øget forbrug af de "ikke-godkendte" præparater.

Venlig hilsen

Søren Solgaard
Overlæge, dr.med.
Formand Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastikkirurgi
26. marts 2012

ELISABETH THOMSEN - 9306

Fra: Anders Bonde Jensen [andjense@rm.dk]
Sendt: 3. april 2012 15:20
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: Høringssvar

Sent to GoPro Portal: -1

På vegne af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi afgives hermed høringssvar.

Svar vedrørende: Høring over Medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

I Dansk Selskab for Klinisk Onkologi er vi meget bekymrede over nævnets indstilling, idet det vil påvirke mulighederne for at sikre kræftpatienter en relevant smertebehandling, uden at påføre denne i forvejen belastede patientgruppe betydelige udgifter.

Smerter er et meget stort problem for mange kræftpatienter, specielt kræftpatienter med metastaserede sygdom. Blandt andet betinget af en meget hyppig spredning af sygdommen til knoglesystemet. Dertil kommer at mange kræftpatienter med metastasering af sygdommen ofte har neurogene smerter, blandt andet som følge af, at canceren vokser ind i nervevæv.

At sikre disse patienter en ordentlig smertelindring er ofte en vanskelig opgave, og i en række tilfælde er morfin behandling ikke tilstrækkelig effektivt.

For en gruppe kræftpatienter med fremskreden sygdom bliver tablet indtagelse en belastning i sig selv, hvorfor brug af for eksempel plaster behandling er et væsentligt alternativ. Også hos patienter der principielt er i stand til at indtage medicin per oralt.

Vi er helt enige i, at morfin bør være førstevalgs præparat ved behov for stærk smertestillende medicin, men i en række tilfælde er der behov at anvende andre opioider, hvis kræftpatienter skal sikres en ordentlig smertelindring. Vi frygter, at den foreslåede omlægning vil betyde en ringere mulighed for at give en relevant palliativ behandling af høj kvalitet fremover, og skal derfor opfordre nævnet til at genoverveje sin indstilling.

Anders Bonde Jensen
Overlæge, ph.d.
Formand for Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Onkologisk afdeling
Aarhus Universitetshospital



**Foreningen af
Kroniske Smertepatienter**
...OGSÅ FOR PÅRØRENDE!

Sundhedsstyrelsen

Att: Elisabeth Thomsen

Virum, den 2. april 2012.

Høringssvar vedr. revurdering af tilskudsstatus for Opioider.

Hermed fremsendes høringssvar fra Foreningen Af Kroniske Smertepatienter (Herefter forkortet FAKS) til indstillingen fra medicintilskudsnævnet af 23. december 2011 vedr. revurdering af tilskudsstatus for ATC-gruppe N02A, N07BC og R05DA.

Indledende betragtninger.

FAKS vil med dette høringssvar forsøge at redegøre for, hvilke konsekvenser, det dels vil få for en smertepatient, livskvalitetsmæssigt, og dels hvilke konsekvenser det vil få samfundsmæssigt, såfremt indstillingen fra Medicintilskudsnævnet fra 23. december 2011 gennemføres.

Som udgangspunkt synes vi i FAKS at det er naturligt, at myndighederne laver disse revurderinger. Det er overordentligt fornuftigt at sikre, at lægemidlnes tilskudsstatus med jævne mellemrum underkastes et kritisk øje, for at sikre at den tildelte status er økonomisk rationel. Vi patienter vil i de fleste tilfælde gerne have det billigste præparat, da vi selv skal have pengene op af lommen hver gang, vi besøger apoteket. Man bør luge ud i gamle utidssvarende produkter med for lille effekt og for mange bivirkninger. Men FAKS opfatter medicintilskudsnævnets indstilling som en ren sparerøvelse, uden tanke på den enkelte patients individuelle og kvalitative behandling, det har intet at gøre med rationel lægemiddelanvendelse.

Til dokumentation for vores argumentation i dette høringssvar, har FAKS inkluderet resultater fra en spørgeskemaundersøgelse blandt 1025 kroniske smertepatienter, som vi har lavet og bedt Kompas Kommunikation om at udføre. De samlede resultater af undersøgelsen kan rekvireres hos FAKS. FAKS har valgt at inkludere undersøgelsesresultaterne fra spørgeskemaundersøgelsen, fordi det er sjældent vi så detaljeret kan beskrive, hvordan billedet for de kroniske smertepatienter ser ud, patienternes vilkår og profil, og hvordan patienterne forholder sig til deres behandling.



Den sociale skævhed er i forvejen meget stor.

Smertepatienter er økonomisk svagt stillede. Det er ikke blot en løs påstand, men underbygget af spørgeskemaundersøgelsen. Undersøgelsens resultater viser at 57 % af de adspurgte har en årsindkomst før skat, på under 200.000 kroner. Bliver indstillingen fra Medicintilskudsnævnet gennemført, vil konsekvensen være ubehagelige valg, en smertepatient vil blive stillet over for. Skal der mad på bordet, er det træning eller behandling der skal skæres bort, eller er det børnenes tøj der skal spares væk, for at kunne lægge ud for medicinen? Vi taler om meget små rådighedsbeløb, hvor i forvejen en stor del går til medicin. Der er kroniske smertepatienter der kikker i pengepungen, og vurdere om de skal undlade smertemedicinen, eller om de skal undlade at spise mad.

Der er kroniske smertepatienter, der kæmper for at bevare en plads på arbejdsmarkedet. Regeringen laver nye tiltag, med lange ressourceforløb, for at hjælpe borgeren til at blive/komme ind på arbejdsmarkedet. De mange gode tiltag hænger ikke sammen med at man samtidig vil tage smertepatienternes medicin fra dem, eller kræve at de siger ja til måneds lange medicinske forsøg/omlægninger, med medicin der muligvis allerede er afprøvet.

Konsekvenser ved medicinomlægning

Af indstillingen fra Medicintilskudsnævnet kan man regne sig frem til, at det drejer sig om ca. 70.000 patienter, der står til at miste tilskuddet til deres stærke smertestillende lægemidler.

Sundhedsministeren har henvist til nedenstående tabel, men FAKS kan ikke afgøre hvor mange af de nedenstående patienter der er i vedvarende behandling, men ud fra vores kendskab til hvilke præparater der bliver brugt til kroniske smerter, er tallet 70.000 ikke helt skævt estimeret.

Tabel 2. Antal brugere af stærke smertestillende midler, 2006 – 2011

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Morphin	29.856	29.287	29.357	31.172	46.818	67.812
Hydromorphon	188	698	495	335	295	219
Nicomorphin	4.167	3.902	2.984	2.815	3.074	2.306
Oxycodon	45.308	54.915	62.187	69.315	69.945	49.302



Oxycodon, komb.				495	667	988
Codein, komb.	62.440	58.289	55.514	51.633	50.532	45.067
Pethidin	4.053	3.800	3.530	3.101	3.085	2.648
Fentanyl	15.619	17.051	17.564	18.152	18.215	17.480
Buprenorphin	17.114	19.629	22.172	23.880	23.006	22.496
Ketobemidon, komb.	28.682	26.141	23.414	20.730	18.752	17.627
Tramadol	235.387	242.869	246.387	253.603	269.636	283.369
Tapentadol						1.463
Methadon	7.405	7.500	7.915	8.030	8.283	8.595
Codein	100.415	105.663	93.692	94.624	105.821	132.495
Total*	432.603	447.405	442.611	452.096	479.203	510.086

FAKS finder ikke, at antallet er så væsentligt set med patientens briller, **fakta er at en medicinsk omlægning for den enkelte smertepatient, er ganske rædselsfuld.**

Langt de fleste patienter, der i dag får et af de præparater, der står til at miste tilskud har dog allerede prøvet flere forskellige slags medicin. Ifølge spørgeskemaundersøgelsen har patienterne i gennemsnit afprøvet 5,2 præparater før de har fundet frem til en tålelig løsning. For en del vil et skifte til morfin betyde, at de skal tage en medicin, de allerede har prøvet og stoppet med igen. Enten fordi det ikke havde effekt eller fordi der var for mange bivirkninger.

88% af de adspurgte i spørgeskemaundersøgelsen tager mere end et præparat, hvilket viser at det er samspillet mellem flere præparater, der oftest er løsningen for den enkelte.

En medicinsk omlægning er både en fysisk og psykisk udfordring. Det er en kamp med smerter, abstinenser, bivirkninger, humørsvingninger og angst. Det går ikke alene ud over patienten, men også de pårørende skal igennem et hårdt forløb. En medicinsk omlægning har store personlige konsekvenser. Hvis den nye Sundhedsstyrelse beslutter at følge Medicintilskudsnævnets indstilling, er det endnu engang som at rykke tæppet væk under smertepatienterne. Vi vil endnu engang miste vores følelse af kontrol, og vores tryghed. 1017 ud af de 1025 adspurgte i spørgeskemaundersøgelsen, har valgt at formulere deres holdning til begrænsninger i det generelle tilskud til bestemte Opioider. De er bange, utrygge og frustrerede.





**Foreningen af
Kroniske Smertepatienter**
...OGSÅ FOR PÅRØRENDE!

FAKS kunne frygte at det illegale marked, samt internethandel vil eksplodere. Mange smertepatienter vil i frustration gå langt, for at få den smertedækning de har brug for. I forvejen må vi jævnlige advare mod "fup-medicin" købt på internettet. I bedste fald er det kalktabletter, men i værste fald kender man ikke noget til de virksomme indholdsstoffer.

Ikke to kroniske smertepatienter er ens.

Det er helt afgørende for at forstå FAKS' grundlæggende synspunkt til revurderingen på Opioider, at fastslå at smerter er en meget bred problemstilling, der kræver et bredt udvalg af mediciner for at finde en effektiv kombination. Der er simpelthen ikke 2 smertepatienter, der er ens, hvilket også dokumenteres i spørgeskemaundersøgelsen. Derfor kan det ikke være særlig rationel tænkning fra Sundhedsvæsnets side at tvinge alle patienter til at bruge den samme medicin. Det, der virker for den ene, giver enten bivirkninger hos den anden eller blot ikke har nogen effekt på smerterne. Hele Medicintilskudsnævnets revurderingsprocedure for smerteområdet svarer nogenlunde til, at man pludselig beslutter at alle biler i Danmark skal køre på diesel, uanset om et flertal af bilerne kører bedre på benzin. Diesel er billigere (i hvert fald tidligere), bare ærgerligt at det ikke er alle der kan "tåle" den, eller får gavn af den.

Praktiserende læger kan stå for at skifte medicin – for nogle men langt fra alle.

Sundhedsstyrelsen lægger op til, at de praktiserende læger kan stå for medicinomlægningen. Med den erfaring FAKS har, så er vi helt enige med smertespecialisterne i, at en stor gruppe af patienter ikke på nogen som helst forsvarlig måde kan få ny medicin hos deres praktiserende læge. Nogle patienter kan sikkert få hjælp af deres praktiserende læge, men der vil helt bestemt være en stor gruppe, der skal til specialist. Og når der allerede i dag er op til to års ventetid til de 2-3.000 årlige pladser på de offentlige smerteklinikker, så virker det som en umulig opgave at klare inden for det ca. halve år, der vil være til at tilskuddet formentlig bliver fjernet. Har man tidligere været på en tværfaglig klinik, kan man ikke gøre brug af behandlingsgarantien, som regionsaftalen ser ud i dag. Derfor har kroniske smertepatienter kun ventelisten på den offentlige tværfaglige smerteklinik at se frem til. FAKS appellerer til Sundhedsstyrelsen om, at se realistisk på denne omlægningsopgave, herunder at redegøre for, hvordan man vil klare omlægningen af så massivt et antal patienter, før man fjerner tilskuddet fra så mange præparater. Det vil være håbløst naivt at påstå at de praktiserende læger alene kan håndtere en medicinomlægning – hvis det var så let for de praktiserende læger at håndtere kroniske smertepatienter, så burde køen til de specialiserede smerteklinikker være markant mindre end hvad tilfældet er.



Hvorfor er enkelttilskud ikke løsningen?

Enkelttilskud er af Medicintilskudsnævnet udpeget til værende løsningen, hvis patienter skal have andre præparater end de 2 præparater (Morfin og Metadon) til stærke smerter, som Medicintilskudsnævnet fremover mener, skal have tilskud. Det sidstnævnte præparat, Metadon, kræver en specialistbehandling, jf. den gamle Lægemiddelstyrelse. Derfor vil der reelt kun være et lægemiddel til rådighed med generelt tilskud – Morfin. FAKS finder ikke at enkelttilskud er en holdbar løsning, sådan som systemet er skruet sammen for nærværende, fordi:

- Kroniske smertepatienter skal først ned på deres grædende knæ og tigge den praktiserende læge om at søge tilskuddet.
- Det er indiskutabelt tidskrævende for lægen.
- Det er os smertepatienter der skal lægge ud i ansøgningsperioden, - smertepatienter har ikke lagt penge til side til udlæg, og har ikke luft i budgettet til uforudsete udgifter.
- Nogle læger opkræver gebyr for at lave ansøgningen.
- Det er en ikke-lægefaglig medarbejder i styrelsen, der på baggrund af 3 krydser og et par ganske få ord, skal vurdere, hvad der er bedst for patienten – det kan aldrig give en forsvarlig og kvalitativ individuel sagsbehandling. Ved generelt klausuleret tilskud er det trods alt den behandlende læge, som kender patienten, der tager beslutningen.
- Det ender med at det igen er tilfældigheder, der afgør hvilken medicinsk behandling, patienten bliver tilbudt. Det vil i al for stor grad afhænge af lægens personlige engagement, og al ære og respekt for vores praktiserende læger, men det er kun et fåtal af dem, der interesserer sig for smerteområdet – det er ikke en påstand fra FAKS' side, vi ved det fra de praktiserende læger.
- Hvis der gives afslag på enkelttilskud, er det kun de meget få velstillede smertepatienter, der fremover har muligheden for et tåleligt liv, og det er ikke rimeligt.



Manglende økonomisk konsekvensanalyse.

Sundhedsstyrelsen forventer at spare 100 til 150 mio. kroner på denne revurdering af tilskud til Opioiderne. Dette er dog beregnet ud fra oplyste forbrugstal fra 2006 til 2010. De nye tal fra 2011 viser dog at mange patienter allerede er flyttet til billigere præparater, hvorfor besparelsen synes langt mindre – det ville give diskussionen et løft, hvis Sundhedsstyrelsen kunne redegøre for et opdateret besparelspotentiale ud fra nye forbrugstal. Hermed ville det så give et langt mere korrekt sammenligningsgrundlag ift. hvad en omlægning vil koste. FAKS har lavet en meget konservativ beregning af hvad selve omlægningen vil koste. Dette betinger at $\frac{3}{4}$ af patienterne kan nøjes med hjælp til omlægningen fra den praktiserende læge. Alligevel beløber selve omlægningen sig til 190 mio. kroner. Hertil kommer sygemeldinger, tabt arbejdsfortjeneste, sygedagpenge, indlæggelser, overførselsindkomster og i værste fald pensioner. De afledte sygdomme som stress, angst og depression vil også koste samfundet millioner af kroner. FAKS sætter derfor store spørgsmålstejn ved om der overhovedet er en reel besparelse ved denne revurdering. Vi mener faktisk at det omvendte er tilfældet, nemlig at revurderingen kommer til at koste langt mere end hvad besparelsen vil give – dette vil især blive blotlagt, hvis Sundhedsstyrelsen opdatere besparelspotentialet, som ovenfor nævnt.

Rapporten fra DSI fra november 2011 viser ved en meget konservativ beregning at smertepatienter koster samfundet 17,8 mia. om året, men udgiften til receptpligtig medicin udgør under 3 % af dette beløb. Sundhedsvæsenet bør i stedet tænke helt anderledes på organiseringen, så de kroniske smertepatienter ikke venter i årevis på at komme til en specialist på en af regionale smerteklinikker – det er ventetiden, der koster statskassen og dermed direkte/indirekte repræsenterer en stor portion af de samlede udgifter til kroniske smertepatienter. Der bør laves nationale handlingsplaner og forløbsprogrammer der sikrer at kroniske smertepatienter bliver betragtet fra et mere holistisk og tværfagligt perspektiv, det vil sikre en mere individuel og kvalitativ behandling. Dette vil spare samfundet for hundreder af millioner kroner, og give smertepatienter den respektfulde og opmærksomme behandling de har behov for.





**Foreningen af
Kroniske Smertepatienter**
...OGSÅ FOR PÅRØRENDE !

Konklusion.

FAKS kan kun se at generelt klausuleret tilskud til alle stærke smertestillende præparater er løsningen. Dette sikrer, at det er den behandlende læge der kender patienten, og ved hvilke ting der er afprøvet, der beslutter den endelige behandling. Det er vigtigt at understrege, at den medicinske behandling udgør en lille del af den samlede smertebehandling. Men for at kunne benytte gode håndteringsredskaber og mestringsteknikker, behøver patienten ofte et solidt fundament i form af en god medicinsk behandling. Ved generelt klausuleret tilskud, vil den behandlende læge skulle stoppe op, og vurdere om alle billigere løsningsmuligheder er udtømte, før han/hun udskriver recepten – det vil i FAKS' øjne være korrekt rationel lægemiddelanvendelse.

Med venlig hilsen

Pia Frederiksen, Formand for FAKS

Vangeledet 17, st.th

2830 Virum

Vedhæftet:

Beregning for omlægning af 70.000 patienter



Bilag: Beregning af omkostning for omlægning af 70.000 kroniske smertepatienter:

Præmis for beregning:

Det antages af alment praktiserende læger kan omligge 75 % af de 70.000 kroniske smertepatienter – svarende til 52.500 patienter

De offentlige smerteklinikker vil inden for et år kunne omlægge - 3.000 patienter

Antal kroniske smertepatienter, der kræves omlagt på private smerteklinikker ($70.000 - (52.500 + 3.000)$) – svarende til 14.500 patienter

Totalt: _____ 70.000 patienter

Pris for omlægning:

Omlægning af 52.500 patienter hos praktiserende læger

(omlægningspris per patient: **372,54 kr.** (se pkt. a for præmis for kalkule): **19,6 mio. kr.**

Omlægning af 3.000 patienter på offentlige smerteklinikker

(omlægningspris per patient: **6.300,- kr.** (se pkt. b for præmis for kalkule): **18,9 mio. kr.**

Omlægning af 14.500 patienter på private smerteklinikker

(omlægningspris per patient: **10.591,- kr.** (se pkt. c for præmis for kalkule): **153,6 mio. kr.**

Totalt for omlægning af 70.000 kroniske smertepatienter: 192.1 mio. kr.

Punkt a : Beregning af opioid-rotation i primærsektoren af kroniske smertepatienter

(Baseret på oktober 2011 pristakster)

Konsultationer:

2 konsultationer á 130,41 kr. (ydelses nr. 0101): 260,82

Telefonkonsultationer:

Telefonkonsultation ydelse udløses ved telefonisk kontakt til lægen eller dennes personale i forbindelse med:

- Dosis skal øges
- Bivirkninger diskuteres
- Ny recept på ny styrke opioid eller ny ordination af ny medicin

3 konsultationer á 37,24 kr.(ydelse 0201) 111,72

Total udgift for rotation/smerteudredning hos egen praktiserende læge	372,54 ✓
--	-----------------

Punkt b.: Tværfaglig smerteudredning og - behandling per patient i den offentlige sekundære sektor:

Det estimeres konservativt ifølge danske smertelæger ansat på offentlige smertecentre, at det tager min 3 besøg, at omstille en 'ukompliceret' patient.

- | | |
|---|---------|
| 1. Besøg | |
| Ambulant besøg, med anamnese eller journaloptagelse | 1.584,- |
| Diagnose takst: Smertetilstand (bemærk gennemsnitsværdi) ^a | 936,- |

2.	Besøg	
	Ambulant besøg, pat. mindst 7 år	954,-
	Diagnose takst: Smertetilstand (bemærk gennemsnitsværdi) ^a	936,-
3.	Besøg	
	Ambulant besøg, pat. mindst 7 år	954,-
	Diagnose takst: Smertetilstand (bemærk gennemsnitsværdi) ^a	936,-

Total udgift for tværfaglig smerteudredning på offentlig klinik 6.300,-

Diagnosetakst for Smertetilstanden - kroniske, komplicerede koster 1.051,- kr per ambulant besøg – kroniske, ukomplicerede koster 821,- kr per ambulant besøg. I beregningen anvendes således et gennemsnit heraf, d.v.s. $(1.051,- + 821,- / 2) = 936,-$ kr. per besøg udover ambulantbesøgstaksten.

Kilde:

http://www.im.dk/Sundhed/DRG-systemet/Takster/~media/Filer%20dokumenter/DRGtakster/2012/Takstsystem_2012.ashx

Punkt c: Tværfaglig smerteudredning og - behandling per patient i den private sektor

Notat fra DANSKE REGIONER

21 -10-2010 Sag nr. 10/2406

Vurdering af speciallæge med uddannelse indenfor smertebehandling	2.212 kr.
Medicinsk modul ved smertebehandling	8.379 kr.

Total udgift for tværfaglig smerteudredning i privat regi 10.591 kr.

Sundhedsstyrelsen

Att.: Elisabeth Thomsen

Den 2. april 2012

Vedr. Medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider) i ATC-gruppe N02A, N07BC og R05DA

Undertegnede skal fremsætte følgende kommentarer til Medicintilskudsnævnets (MTN) indstilling til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider) i ATC-gruppe N02A, N07BC og R05DA á 23.december 2011.

Generelle kommentarer:

Der henvises til skrivelse til Lægemiddelstyrelsen dateret og fremsendt d. 12. september 2011, udarbejdet af overlæge, ph.d Lone Nikolajsen, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Sygehus, Professor, overlæge, dr.med. Troels Staehelin Jensen, Neurologisk Afdeling Aarhus Sygehus, Overlæge, dr.med. Mads Werner, Tværfagligt Smertecenter, Rigshospitalet, Overlæge Niels-Henrik Jensen, Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital, Overlæge Ryan Hansen, Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital, Professor, overlæge, dr.med. Per Sjøgren, Enhed for Akut Smertebehandling og Palliation, Rigshospitalet, Professor, overlæge, dr.med. Asbjørn Mohr Drewes, Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Overlæge Torsten Jonsson, Det Regionale Smertecenter, Køge Sygehus, Professor, ph.d Lona Christrup, Det Farmaceutiske Fakultet ved Københavns Universitet ved udarbejdelsen af forslaget.

Vi har taget til efterretning, at Medicintilskudsnævnets formand i Althinget.dk på et for os at se ikke seriøst og intimiderende grundlag har afvist vores kommentarer.

Såvel underskriverne af nærværende dokument som underskriverne af den oprindelige skrivelse er ikke enige i MTN's påstand om, at der eksisterer en klasseeffekt mellem opioiderne. Vi har endvidere taget til efterretning, at MTN udelukkende bygger denne påstand på oplysninger i Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)'s National Rekommandationsliste, N02A Opioider af 27.oktober 2011 og ikke på oplysninger hentet fra original litteraturen. Vi mener således, at der er tale om en cirkelslutning på fejlagtigt grundlag. I det første bidrag har vi listet en række referencer til original arbejder, der viser, at opioider har differentierede effekter på to niveauer, dels har de enkelte opioider forskellig farmakologisk profil (læs analgesi/bivirkninger) og dels giver det enkelte opioid ikke anledning til samme effekt profil i forskellige individer.

Tilsyneladende har MTN brugt eller opfattet begrebet klasseeffekt synonymt med, at man ikke har kunnet påvise forskelle mellem præparaterne i de randomiserede kliniske studier, der ligger til grund for registreringsansøgningerne. Dette har den indlysende forklaring, at randomiserede kliniske studier med en aktiv comparator statistisk er designet til at vise, at de to præparater er ligeværdige og ikke til at vise forskelle.

Vi er enige i, at morfin bør være første valg, men for patienter, der ikke opnår smertelindrende effekt af morfin eller oplever ikke acceptable bivirkninger, bør andre opioider umiddelbart være tilgængelige.

Som led i et *enforcementsystem*, der påvirker ordinationskulturen, foreslår vi, at morfin uændret opretholder generelt tilskud og at de øvrige opioider (fraset kodein, se nedenfor), tildeles klausuleret tilskud.

Baggrunden for dette er, at ansøgning om enkelttilskud, selv under forudsætning af at betingelserne for at opnå tilskud er tilstede, har en ikke ubetydelig sagsbehandlingstid. I den periode, hvor sagen behandles og patienten afventer svar, vil patienten være plaget af bivirkninger og/eller smerter pga. manglende effekt. Det er ud fra et lægeetisk synspunkt uacceptabelt. Man må erindre at smerter er destruktivt for individet fysisk som psykisk her og nu, i modsætning til f. eks. hypertension som er vidtgående symptomløs.

På grund af individuelle forskelle i effekt og bivirkninger kan de patienter, der vil have god effekt og acceptable bivirkninger af et givent opioid ikke på forhånd identificeres. Man er i klinisk sammenhæng tvunget til at prøve sig frem. De farmakokinetiske og -dynamiske forhold er forskelligt fra individ til individ for de forskellige opioiders vedkommende. Plasmahalveringstiden veksler fra person til person, antallet, følsomheden og arten af opioidreceptorer (μ , κ , δ) er forskellig, udskillelsen af eventuelle aktive metabolitter afhænger blandt andet af nyrefunktionen mv. At finde den rette behandling ("det rigtige opioid") til en given patient er en klinisk proces, som typisk varer 1-4 uger og som ofte involverer afprøvning af forskellige opioider.

Vi kan yderligere med baggrund i Lægemiddelstyrelsen egne tal konstatere, at ordinationsadfærden siden 2008 er vendt, således at en stadig større andel af de patienter, der behandles med opioider, behandles med morfin på bekostning af oxycodon. Desuden udløber patentet på oxycodon/OxyContin® i 2012, hvorfor det må imødeses, at en række generiske produkter markedsføres med lavere priser til følge.

Vi skal endelig fremdrage, at udgifterne til lægemidler for kroniske smertepatienter kun udgør omkring 5 % af samfundets samlede udgifter til kroniske smertepatienter

Specifikke kommentarer

Side 10: ad 3,5,6, og 7: Lægemidler til oral eller rektal administration med indhold af hydromorfon, nicomorfin og oxycodon.

"Det er diskuteret, om depotoxycodon kan optrappes lidt hurtigere en depotmorfin..... Vi mener ikke, der er kliniske relevante forskelle mellem depotoxycodon og depotmorfin"

MTN har tilsyneladende misforstået debatten. Det er ikke lægemiddelstoffet, der kan tilskrives forskellen men den farmaceutiske formulering. OxyContin® er ligesom f. eks. Panodil® med modificeret udløsning formuleret således, at en del af lægemiddelstoffet frigives umiddelbart efter indgiften (som fra en konventionel tablet), medens resten frigives langsomt over 12 timer, en såkaldt bifasisk frigivelse af lægemiddelstof. Klinisk kan det være en fordel, når der er behov for en potent, men kortvarig behandling med et opioid. Her er postoperativ smertebehandling det typiske eksempel.

Der findes p. t. ingen depotpræparater indeholdende morfin med bifasisk frigivelsesprofil på det danske marked, men en sådan ville besidde nøjagtigt samme fordel med hensyn til hurtig indtitreringsfase som

OxyContin®. På den anden side er der ingen af de generiske oxycodon præparater, der p. t. er godkendte men endnu ikke markedsførte, som frigør oxycodon bifasisk og derfor kan oxycodon ikke indtitreres hurtigt ved brug af disse.

Side 11: ad 8 Lægemidler med indhold af oxycodon, kombinationer

"....., da den behandlingsmæssige værdi ikke står mål med prisen"

Denne påstand er ikke dokumenteret og er i modstrid med den kliniske erfaring ved behandling af patienter, som har opioidinduceret obstipation på trods af behandling med et eller flere konventionelle laksantia. Det er den kliniske erfaring, at en række af de patienter, som roteres til oxycodon/naloxon får løst deres obstipationsproblematik, en problemstilling der ellers kan føre til indlæggelse. Vi skal således anbefale at præparaterne i denne gruppe fortsat oppebærer klausuleret tilskud.

Side 12-13: ad 11 og 12 Lægemidler med indhold af fentanyl

Klausuleret tilskud til "Patienter med opioidkrævende stærke kroniske smerter, hvor anvendelse af generelt tilskudsberettigede, oral depotformuleringer af stærke opioider ikke er mulig"

Vi skal her gøre gældende, at der udover de nævnte eksempler synkebesvær og ventrikelretention eksisterer en lang række andre situationer, hvor oral administration ikke er mulig. Disse kan være compliance problemer, kognitive forstyrrelser, demens, korttarmssyndrom, følger efter gastric bypass operation osv.

De øvrige lægemiddelformer med indhold af fentanylVi indstiller derfor, at disse lægemidler fortsat ikke bør have generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud"

De præparater, der her henvises til, har ved anvendelse af en særlig farmaceutisk formulering alle en meget hurtig frisætning af fentanyl, hvilket giver en hurtig indsættende effekt (5 -10 minutter), og da fentanyl desuden har en hurtigere afklingende effekt end f. eks morfin, er disse præparater specielt egnede til behandling af pludseligt opståede spontane gennembrudssmerter med kort varighed (<1-2 timer), typisk ved dissemineret cancer. Ved behandling af sådanne smertetilstande med konventionelle morfin præparater vil patienterne ofte ikke være initialt tilstrækkeligt behandlet og derefter være relativt overdoseret med bivirkninger, fordi morfin tablettens virkningsprofil ikke matcher den typiske gennembrudssmertens intensitetsprofil.

Vi skal derfor foreslå, at de hurtigt og korttidsvirkende fentanylprodukter tildeles klausuleret tilskud.

Side 13-14: ad 13, 14 og 15; Transdermale og perorale lægemidler med indhold af buprenorfin

"Depotplastre er normalt ikke førstevalg til opioidnaive patienter....."

Specielt den lave dosis 5µg/h er egnet til ældre patienter med osteoporose/sammenfald og er et indlysende førstevalg grundet den kliniske erfaring med en bedre balance mellem effekt og bivirkninger

"vi er opmærksomme på, at med denne indstilling skal patienter, der starter behandling medVi vurderer dog ikke, at dette giver anledning til problemer, da patienterne alligevel skal vurderes.....")

Vi finder det yderst problematisk og imødeser store problemer ved skift fra buprenorfin til fentanyl, hvis dette lægges ud til ikke specialister, fordi potens forholdet mellem fentanyl og buprenorfin fortsat er uafklaret og individuelt varierende.

Vi skal således foreslå klausuleret tilskud til samtlige styrker af buprenorfin depotplastre.

Side 15: ad 19 og 20: Perorale og rektale lægemidler med indhold af tramadol

"Blandt depottabletterne er kun Nobligan®....."

Vi har taget til efterretning, at MTN har overset at Tramadol Retard Hexal® i modsætning til de øvrige tramadol depot præparater er et præparat med bifasisk frigivelse af tramadol.

Side 16: ad 23: Perorale lægemidler med indhold af metadon

.....Vi vurderer ikke, at der med denne indstilling er risiko for at metadon anvendes som første valg....."

Vi må udtrykke seriøs bekymring for, at metadon i praksis kommer til at blive anvendt som 2. valg, idet de to andre opioider, der foreslås at få generelt tilskud, kodein og tramadol, ikke er et ligeværdig klinisk alternativ til morfin (NNT er henholdsvis 16,7 for kodein og 8,3 for tramadol¹) Man må, hvis metadon bliver eneste alternativ, forvente tilfælde af overdosering, måske fatale, idet potens forholdet til morfin er stærkt individuelt varierende og total uforudsigeligt (2).

Side 17 ad 25 og 26: Lægemidler med indhold af kodein

Vi er uforstående overfor, at MTN indstiller kodein til generelt tilskud. Kodein har en NNT på 16.7, og har ingen effekt på de 10 % af den danske befolkning, der mangler enzymet CYP2D6, der omdanner kodein til morfin. Kodein har derimod en række udtalte bivirkninger bl.a. obstipation, hvorfor hovedindikationen for kodein er kronisk diarre, f.eks. højt stomioutput hos korttarmspatienter.

Konklusion

Vi er enige i, at morfin bør være første valg blandt opioiderne. Som beskrevet ovenfor er det vores opfattelse, at ordinationsadfærden allerede er vendt, således at morfin i stadig større udstrækning er første valg, idet et stadig stigende antal patienter modtager/ordineres morfin, medens et stadigt faldende antal patienter modtager de i øjeblikket dyrere præparater såsom fentanyl plastre og depotoxycodon.

Med baggrund i ovenstående skal vi overordnet foreslå, at præparater indeholdende morfin og tramadol som foreslået af MTN gives generelt tilskud, medens de øvrige opioide præparater som tapentadol,

hydromorphon, oxycodon, buprenorfin, fentanyl og metadon gives klausuleret tilskud. Generelt tilskud til kodein foreslås fjernet.

De patienter, der allerede ved de nye reglers ikrafttræden, er velbehandlede med andet opioid end morfin, bør ikke fratages retten til tilskud til dette. En velbehandlet patient, der har kunnet genoptage arbejde, fået forbedret sin livskvalitet til trods for smerter og evt. ledsagende funktionshandicap, vil frembyde risiko for compliance problemer som følge af smerter og/eller bivirkninger, hvis tilskudsreglerne ændres til at disse patienter alle skal omstilles til morfin.

Der er en økonomisk faktor involveret, idet gruppen af kroniske smertepatienter ofte ikke har råd til at lægge pengene ud, indtil en ansøgning om enkelttilskud imødekommes. Alle forsinkende perioder i disse patienters liv forringer deres chancer for igen at kunne fungere optimalt i samfundet.

Det er muligt, at begrænsninger i tilskud til opioider kan sænke de umiddelbare medicinudgifter, men de afstedkomne samfundsøkonomiske omkostninger kan risikere at stige. Der kan forventes bl.a. øget risiko for at miste tilknytningen til arbejdsmarkedet, samt det forhold, at en pålagt opioidrotation hos en velbehandlet patient, kan medføre omfattende ubehag i form af bivirkninger, smerter, øget morbiditet, herunder øget antal konsultationer hos de praktiserende læger, yderligere pres på de eksisterende smerteklinikker/smertecentre, hospitalsinlæggelse mv.

Sammenfattende foreslår vi derfor en fremadrettet procedure, således at alle patienter fremover skal behandles primært med morfin, når opioidbehandling er indiceret, men at man fra Sundhedsstyrelsens side anerkender kompleksiteten i valget af det rigtige opioid til en given patient, således at alle andre højpotente opioider tildeles klausuleret tilskud.

Med venlig hilsen

Overlæge Niels-Henrik Jensen, Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital

Overlæge Ryan Hansen, Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital

Overlæge, ph.d Lone Nikolajsen, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Sygehus

Professor, overlæge, dr.med. Troels Staehelin Jensen, Neurologisk Afdeling Aarhus Sygehus

Professor, overlæge, dr.med. Per Sjøgren, Enhed for Akut Smertebehandling og Palliation, Rigshospitalet

Professor, overlæge, dr.med. Asbjørn Mohr Drewes, Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Overlæge Torsten Jonsson, Det Regionale Smertecenter, Køge Sygehus

Overlæge Asbjørn Ziebell, Det Regionale Smertecenter, Køge Sygehus

Speciallæge i anæstesiologi, Hanne Margrethe Hansen Smerteenheden, Hospitalet Valdemar

Overlæge Ole Bo Hansen, Smerteklinikken, Holbæk Sygehus

Overlæge, ph.d Jytte Frandsen Møller, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Sygehus

Professor, ph.d Lona Christrup, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Referencer:

1. H.McQuay and A. Moore: An evidencebased ressource for pain relief. Oxford University Press 1998
2. Ripamonti C et al: Switching From Morphine to Oral Methadone in Treating Cancer Pain: What is the Equianalgesic Dose Ratio? Journal of Clinical Oncology, vol 16; 1998; 3216-3221

Interessekonflikter:

Underskriverne har ingen interessekonflikter i denne sag. Vores indvendinger og forslag er baserede på den videnskabelige evidens og den kliniske praksis og er holdt i generelle vendinger. Vi skal præcisere, at vi ikke har præferencer for enkelte opioider.

Nogle af underskriverne har eller har haft aftaler med medicinalindustrien hvad angår undervisning, foredrag, rådgivning og/eller deltagelse i firma sponsorerede projekter, alle med tilladelse af Lægemiddelstyrelsen. Disse tilknytningsforhold er allerede bekendt af Lægemiddelstyrelsen/Sundhedsstyrelsen.

København d. 2. april 2012

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Att.: Elisabeth Thomsen

Grünenthal Danmark ApS fremsender hermed kommentarer til Medicintilskuds nævnets indstilling til ændringer af tilskudsstatus for de stærke opioider ATC-kode N02A.

På baggrund af en række ny data samt tidligere fremsendte data er Grünenthal Danmark ApS af den klare opfattelse, at PALEXIA® DEPOT (TAPENTADOL PR) bør tildeles generelt klausuleret tilskud med følgende klausulering:

- 1) Patienter med svære kroniske smerter med neuropatisk komponent.
- 2) Patienter med svære kroniske smerter, hvor tidligere behandling med andet stærkt opioid har haft utilstrækkelig effekt eller haft uacceptable opioid-inducerede bivirkninger.

De ny data er blandt andet resultater fra nyligt afsluttede kliniske studier, som endnu ikke er publiceret. De fremsendes derfor i en separat fortrolig rapport (Grünenthal Background data for tapentadol PR)

Stærke kroniske smerter

I Danmark lever ca. 16 % af befolkningen med kroniske smerter(1). Heraf lever ca. 5 % med svære kroniske smerter (2).

Mennesker, som lever med svær kronisk smerte oplever en høj grad af fysisk, psykisk og social belastning med heraf følgende livskvalitetsforringelse. Studier, som måler livskvalitet (f.eks. EQ5D), viser, at svær kronisk smerte forringer livskvalitet mere end mange andre af de store folkesygdomme, samt at smerteintensitet er klart korreleret til livskvalitet. Størst ændring i livskvalitet ses ved middelsvær kronisk smerte til svær kronisk smerte (skema 1).

Kroniske smerter medfører en meget stor udgift for sundhedsvæsenet og samfundet. De samlede omkostningerne til sundhedsudgifter, langtidssygemelding og førtidspensionering udgjorde 17,8 mia. kr. (opgjort i 2006). Heraf er udgifter til køb af receptpligtig medicin kun 1-3 % af de samlede udgifter(3). Omkostningerne som følge af smerte er ligeledes korreleret til smerteintensiteten, således at der er væsentligt større samfundsudgifter forbundet med svære smerter end med middelsvære smerter (4).

Det er en rimelig antagelse, at såvel den enkelte smertepatient som samfundet, vil få betydelig gavn af, at personer med svær kronisk smerte gennem behandling opnår en bedring i smerteintensitet fra svær smerte til middelsvær smerte.

Et nyt finsk studie har eksempelvis dokumenteret en klar sammenhæng mellem smerte og førtidspensionering, samt vist at effektiv smertebehandling kan forebygge førtidspensionering (5).

Akutte smerter omfatter typisk hovedsagelig eller udelukkende nociceptive smerter, medens kroniske smerter ofte omfatter både nociceptive og neuropatiske smerter(6). Svære kroniske smerter involverer en større neuropatisk smertekomponent end milde til moderate kroniske smerter (7).

Som en konsekvens heraf bør håndtering af svær kronisk smerte tage sigte på også at behandle den neuropatiske smertekomponent for sikre den optimale smertelindring.

Stærke opioider til behandling af svære kroniske smerter

Stærke opioider virker hovedsageligt via μ -opioid-receptorerne, der primært virker på nociceptive smerter.

Ved brug af stærke opioider til behandling af kronisk smerter er der typisk behov for højere dosis end ved behandling af akutte smerter, hvilket ofte fører til opioid - relaterede bivirkninger og behandlingsophør(8).

Årsagen til problemerne ved behandling af stærke kroniske smerter med opioider skal findes i deres virkningsmekanisme. Da opioider har begrænset effekt på neuropatiske smerte øges dosis for at opnå en effekt. Denne dosisøgning medfører, at patienterne ofte oplever mange bivirkninger og en ringe effekt, hvilket medføre behandlingsophør(8).

For at forbedre den medicinske behandling af smerter bør man i udredningen af patienterne ikke kun opdele smerte i akutte og kroniske smerter; samt sværhedsgraden af smerte i milde/ moderate og svære smerter.

Man bør også identificere omfanget af nociceptive og neuropatiske smertekomponenter.

I de tilfælde, hvor der indgår neuropatisk smerte komponent, kan stærke opioider være en uhensigtsmæssig løsning.

PALEXIA® DEPOT (Tapentadol Prolonged Release)

Tapentadol PR er et centralt virkende analgetikum med en kombination af μ -opioid-receptor agonist (MOR) og noradrenalin genoptagelses inhibitor (NRI) i et molekyle (MOR-NRI). Tapentadol PR solgt i Danmark fra januar 2011.

Tapentadol PR er specielt udviklet til og studeret i patienter med svære kroniske smerter.

Tapentadol PR er vist at have virkning på både nociceptive og neuropatiske smerter. Da smertemekanismerne, der normalt er aktive ved svær kronisk smerte, omfatter såvel neuropatisk som nociceptiv smerte, er denne kombinerede virkningsmekanisme en fordel i forhold til de gængse centralt virkende stærke opioider, som hovedsagelig har en ren MOR aktivitet.

Prækliniske undersøgelser af tapentadol PR har vist, at begge virkningsmekanismer bidrager til den smertestillende effekt. (9,10,11).

Selvom tapentadol har en 18 gange lavere affinitet for μ -opioid-receptorer end morfin (12), er den ækvipotente doseratio til morfin 3:1 (13).

Dette indikerer kraftigt, at den noradrenerge (NRI) komponent i tapentadol især bidrager til dets smertestillende virkning, og gør det på en synergistisk måde (14). Den kendsgerning, at det noradrenerge komponent bidrager på en synergistisk måde, kan også forklare, hvorfor tapentadol frembringer potent analgesi ved såvel akutte som kroniske smertetilstande.

Ved akut smerte er monoaminerge forbindelser (noradrenalin) generelt relativt ineffektive (15), og ved kroniske smerter er rene opioider relativt mindre potente end ved akut smerte(8,16).

Kommentar til IRF rekommandation af tapentadol PR

IRF har tidligere fremført det synspunkt, at tapentadol PR registreringsstudier var inkonklusive og at tapentadol har beskeden effekt på non-maligne smerter. IRF har på denne baggrund rekommanderet tapentadol PR med forbehold.

IRF rekommandationer har været en del af grundlaget for medicintilskudsnævnets indstilling til revurdering af stærke opioider og dermed tapentadol PR.

Følgende afsnit er Grünenthal kommentar til de af IRF fremsatte synspunkter og dermed også medicintilskudsnævnets indstilling vedrørende tapentadol PR.

IRF baserer sine indvendinger mod tapentadol og registreringsstudierne på to fase III studier (17,18).

Formålet med de to fase III studier var a) at vise bedre effekt end placebo og b) samtidig en effekt på niveau med et sammenligneligt stærkt opioid (oxycodon). Det var således tre-armede studier med henholdsvis tapentadol PR, placebo og oxycodon Controlled Release (CR) i hver arm. Studierne er gennemført randomiseret før titrering, dobbeltblindet og placebokontrolleret. I de to studier indgik henholdsvis 1023 og 965 patienter.

I forhold til øvrige publicerede studier på stærke opioider er disse fase 3 studier af høj kvalitet (19) og designet og gennemført efter samarbejde med EMA.

I disse fase III-forsøg sås stor forskel i antallet af patienter, som udgik i de forskellige behandlingsgrupper. Det høje frafald blev i høj grad forårsaget af bivirkninger (oxycodon CR (39,4%), tapentadol PR (18,3%) og placebo (6,6%)).

Bivirkninger førende til behandlingsophør ses ofte hos patienter i opioidbehandling (8,20), og tilsvarende høje værdier for bivirkninger, såsom kvalme, opkastning og forstoppelse, er tidligere beskrevet for oxycodon CR-gruppen (21,22,23), samt tillige vist i klinisk praksis i Danmark (61% af patienterne afbrød behandlingen med oxycodon CR inden for 3-6 måneder fra starten).(3)

Ved analyser af effekten af tapentadol PR i registreringsstudierne (17,18) ved en række alternative statistiske metoder (observeret effekt, Baseline Observation Carried Forward, Modified Imputation) kan det vises, at tapentadol PR har en sammenlignelig smertestillende effekt med oxycodon CR (Grünenthal Background data for tapentadol PR, afsnit 7.1.2). Derfor kan den omstændighed, at man i disse fase III forsøg iagttog behandlingsophør hos flere patienter i oxycodon SR gruppen ikke anvendes til at sætte spørgsmålstegn ved konklusionen om sammenlignelig effekt med oxycodon SR. Det viser snarere, at tapentadol PR har bedre tolerabilitet, hvilket medføre lavere forekomst af frafald.

IRF begrundet endvidere sine synspunkt om, at tapentadol PR viser beskeden effekt på non-maligne smerter ud fra IRF egne NNT (Number Needed to Treat) beregninger på tapentadol PR ud fra registreringsstudier (17,18).

I denne sammenhæng er studiedesign af stor betydning, lige som metoden for opgørelse af resultaterne, som følge af patienter som udgår af studiet, har stor betydning for konklusionen.

Det giver kun mening at sammenligne NNT for forskellige lægemidler, hvis studiedesign er sammenlignelig. Ud fra tapentadol PR registreringsstudie(17,18) kan der generelt konkluderes at NNT (for 50% reduction in pain score) for tapentadol PR er sammenlignelig eller bedre end komparator (oxycodon CR) (Grünenthal Background data for tapentadol PR afsnit 7.1.3).

Grünenthal Denmark ApS er af den opfattelse at der ikke er belæg for de af IRF fremførte synspunkter om at registreringsstudierne er "inkonklusive" og "viser beskeden effekt". Disse synspunkter bør således ikke ligge til grund for Medicintilskudsnavnets revurdering tilskudsstatus for tapentadol PR.

Det fastholdes således, at tapentadol PR til lindring af svære kroniske smerter har vist en analgetisk effekt svarende til et stærkt opioid, og med signifikant færre bivirkninger og færre behandlingsafbrud (24). Årsagen hertil skal findes i virkningsmekanismerne for opioider og tapentadol PR, hvor tapentadol PR er bedre tilpasset smertemekanismerne ved svær kronisk smerte.

Dette er klinisk relevant, idet flere patienter med svær kronisk smerte vil kunne forblive i en lindrende behandling med dokumenteret effekt, og dermed opnå den smerte-reduktion som for flere patienter vil medføre øget livskvalitet, og for samfundet medføre besparelser (skema 1, 4).

Tapentadol til behandling af svære kroniske smerter med neuropatisk smertekomponent

Tapentadol har i nye studier vist sig at have god effekt til lindring af svær kronisk smerte med en neuropatisk smerte komponent, f. eks. svære kroniske lændesmerter med en neuropatisk smerte komponent. (Grünenthal Background data for tapentadol PR afsnit 6, s 11-15).

Svære kroniske lænderygsmarter (LBP) har ofte en medfølgende neuropatiske smerte komponent (25). LBP med en neuropatisk smerte komponent kan diagnosticeres ved forskellige validerede spørgeskemaer, herunder painDETECT (et patient-rapporteret spørgeskema med høj følsomhed, med specificitet og positiv prædiktiv nøjagtighed(26)). Denne form for smerte er særlig vanskelig at behandle, hvilket medfører massive lidelser for de berørte patienter. Sandsynligheden for tilstedeværelsen af en neuropatisk smerte komponent (vist ved painDETECT) i LBP øges med stigende sværhedsgrad af smerte(7).

Tapentadol PR er vist at have god tolerabilitet og god effekt til patienter med diabetisk perifer neuropati, hvilket er en etableret model for neuropatisk smerte (27).

I et placebokontrolleret studie blev 591 patienter med smertefuld diabetisk perifer neuropati behandlet med tapentadol PR. I den åbne titreringsfase responderede 62 % af patienterne på behandlingen med en klinisk relevant forbedring i smertescore, på gennemsnitlig 3,2 på det Numeriske Rating Scale (NRS). Forsøgspersoner, der derefter blev randomiseret til at modtage tapentadol PR i dobbeltblind fase, og opretholdt en stabil lavere gennemsnitlig NRS smerteintensitet sammenlignet med placebo gruppen.

I et nyligt afsluttet, endnu ikke publiceret, studie (KF5503/44), (Grünenthal Background data for tapentadol PR marts 2012 afsnit 6.2.1) var tapentadol PR til lindring af smerter forbundet med betydelig bedring af neuropatiske smerte symptomer, fald i antallet af smerte

gennembrud samt varighed af spontane smerter hos patienter med LBP med neuropatiske smerter komponent.

Endvidere vises det, at patienter med LBP og neuropatisk komponent, har behov for betydeligt lavere doser af tapentadol PR for at opnå smertelindring sammenlignet med patienter med LBP uden neuropatisk komponent.

I samme studie (KF5503/44) vist en generel forbedring af livskvalitet, opgjort ved SF-36 og EQ-5D index score, samt ved HADS (Hospital Anxiety and Depression Score). Disse forbedringer var mest udtalt for patienter med LBP med en neuropatisk smerte komponent (Grünenthal Background data for tapentadol PR afsnit 6.2.1).

Disse resultater er vigtige, da patienter med neuropatisk smerte komponent ved baseline har lavere livskvalitet og højere scores for angst og depression, hvilket indikerer, at disse patienter oplevede en mere negativ påvirkning på grund af sygdommen end patienter uden en neuropatisk smerte komponent.

Et andet nyligt studie (KF5503/45) omfattede patienter med svær, kronisk LBP, som havde responderet på WHO Trin III analgetika, men viste manglende tolerabilitet på WHO trin III opioider og blev skiftet til tapentadol PR.

I dette studie havde behandlingen med tapentadol PR en smertelindring sammenlignelig med WHO Trin III opioider, men forbedret tolerabilitet.

Behandling med tapentadol PR medførte især forbedring hos patienter med neuropatiske smerte symptomer.

Der sås et fald i antallet af smertegennembrud samt i varighed af spontane smerter hos patienter med LBP med neuropatisk smerte komponent (Grünenthal Background data for tapentadol PR afsnit 6.2.2).

Ovenstående nye data er i overensstemmelse med tapentadols dobbelte virkningsmekanisme (MOR-NRI), og indikerer en stigende rolle for NRI virkningsmekanismen til behandling af patienter med neuropatisk smerte komponent(28).

Patienter med svære kroniske smerter, hvor tidligere behandling med andet stærkt opioid har haft utilstrækkelig effekt eller haft uacceptable opioid-inducerede bivirkninger

To endnu ikke publicerede fase IIIb studier (KF5503/43 og KF5503/45) underbygger yderligere påstanden om sammenlignelig effekt og en bedre tolerabilitet for tapentadol PR sammenlignet med WHO trin III opioider.

Hos patienter med svær kronisk LBP (KF5503/45) som havde responderet på WHO trin III analgetika, men viste en mangel på tolerance, viste tapentadol PR en smertelindrende effekt mindst svarende til effekten af WHO trin III opioider og med forbedret tolerabilitet.

Direkte rotation fra WHO Trin III opioider til tapentadol PR forløb uproblematisk.

Tilsvarende medførte behandling med tapentadol PR forbedringer i tolerabilitet og yderligere væsentlige forbedringer i smerteintensitet i forhold til tidligere WHO trin III opioider hos patienter med svær, kronisk smerter fra knæ artrose (KF5503/43), der tidligere havde responderet på WHO trin III behandling, men viste en mangel på tolerabilitet. (Grünenthal Background data for tapentadol PR afsnit 6.2.2).

Dokumentationen for, at tapentadol PR har mindst samme smertelindrende effekt som de stærke WHO Trin III opioid og samtidig har bedre tolerabilitet understøttes ligeledes af et nyligt offentliggjort systematisk review af tapentadol PR til kroniske svære smerter:

Dette systematiske review omfatter en indirekte sammenligning (netværk meta-analyse) med andre stærke opioider (19). I mangel af en direkte sammenligning, er en indirekte sammenligning bredt accepteret og en anbefalet metode (NICE 2008, 29,30).

Undersøgelsen rapporterer, at tapentadol var signifikant bedre end morfin, oxycodon, og hydromorphon til bedring af smerteintensitet. Alle andre sammenligninger viste ikke signifikante forskelle i smerteintensitet. Ingen af de øvrige interventioner var signifikant bedre end tapentadol vurderet på forskel i smerteintensitet.

Tapentadol havde signifikant færre tilfælde af obstipation, kvalme og opkastning end hydromorphon, morfin, oxycodon, oxymorphon, og transdermal fentanyl. Derudover havde morfin, oxycodon, fentanyl, og hydromorphon alle flere alvorlige bivirkninger end tapentadol. Tapentadol havde et lavere antal af behandlingsafbrydelser end morfin, oxycodon, buprenorfin, transdermal fentanyl, oxymorphon og hydromorphon. For alle komparatorer rapporteredes flere seponeringer på grund af bivirkninger end tapentadol. Største forskelle var til morfin, oxycodon, fentanyl, oxymorphon og hydromorphon.

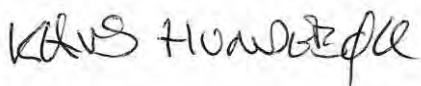
Undersøgelsen konkluderer, at tapentadol synes at have en forbedret risk-benefit forholdet i forhold til WHO Trin III opioider.

Konklusion:

På denne baggrund er det Grünenthals klare opfattelse er der er solid dokumentation for at tildele PALEXIA® DEPOT(TAPENTADOL PR) generelt klausuleret tilskud til følgende to undergrupper:

- 1) Patienter med svære kroniske smerter med neuropatisk komponent.**
- 2) Patienter med svære kroniske smerter, hvor tidligere behandling med andet stærkt opioid har haft utilstrækkelig effekt eller haft uacceptable opioid-inducerede bivirkninger.**

Med venlig hilsen



Klavs Hundebøll

Market Access Manager

Grünenthal Denmark ApS

Skema 1

Patient Grupper	HQ5D værdi	Referencer
Langvarig smerte		McDermott et al. 2006
Mild	0,67	
Middelsvær	0,46	
Svær	0,16	
Depression		TLV, http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/slutrapport-depression.pdf
Mild	0,94	
Middelsvær	0,55	
Svær	0,63- 0,30	
Diabetes (Typ. 1)		Solli 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829531/?tool=pubmed
Ingen komplikationer	0,90	Værdi
Nogen komplikation	0,68	Værdi
- MI	(0,18)	baseret på regressionsanalyse
- Stroke	(0,29)	baseret på regressionsanalyse
- Neuropati	(0,35)	baseret på regressionsanalyse
Alzheimers		Neumann 1999,
Uklar	0,73	
Mild	0,69	www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/10413389?dopt=Abstract&holding=f1000,f1000m,isrcn
Middelsvær	0,53	
Svær	0,38	(Baseret på patienter og pårørende score)
Terminal	0,14	

Referencer:

- Breivik H. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10 (2006): 287-333
- Beregnet på data fra. Breivik H. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10 (2006): 287-333 (side 309)
- Christensen J, et al. Socio-economic consequences of pain-intensive diseases in Denmark. *DSI. Dec 2011. www.dsi.dk*
- Ekman M, et al. Burden of Illness of Chronic Low Back Pain in Sweden. *SPINE Volume 30, Number 15, pp 1777-1785*
- Saastamoinen p. Pain and disability retirement: A prospective cohort study. *PAIN_ 153 (2012) 526-531*
- Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L Smerte FADL'S Forlag 2009 Afs. 2 Smertefysiologi s. 28-31
- Schmidt CO et al. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. *Eur J Pain. 2009 Nov;13(10):1030-5.*
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic noncancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80.
- Tzschentke TM, De Vry J, Terlinden R, Hennies HH, Lange C, Strassburger W, Haurand M, Kolb J, Schneider J, Buschmann H, et al. Tapentadol hydrochloride. *Drugs Future* 2006; 31: 1053-61.
- Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-76.
- Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010; 14: 814-21.
- Staahl C Tapentadol er et nyt stærkvirkende analgetikum med to virkningsmekanismer. *Ugeskrifter for læger* 20. juni 2011
- Andersen S, Ottesen S, Jensen NH, Møller N. Symptomkontrol i palliativ medicin. *FADL's forlag* 2012
- Schröder W, Tzschentke TM, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, Tallarida RJ. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia *JPET* 2011; 337: 312-20.
- Tzschentke TM. NA and 5-HT reuptake inhibitors and α 2-agonists, in *Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application* (Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, and Sundermann B eds). Wiley-VCH, Weinheim, Germany. 2002: 265-84.

- 16) Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 203–17.
- 17) Affilalo M et al Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Double – Blind, Placebo- and Active-Controlled Phase III Study. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (8):489-505
- 18) Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(11):1787-1804
- 19) Riemsma R, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *CMRO* 2011; 27(10): 1907-1930.
- 20) Candiotti KA and Gitlin MC (2010) Review of the Effect of Opioid-Related Side Effects on the Undertreatment of Moderate to Severe Chronic Non-Cancer Pain: Tapentadol, a Step Toward a Solution? *Curr Med Res Opin* 26:1677-1684
- 21) Gimbel JS, Richards P and Portenoy RK (2003) Controlled-Release Oxycodone for Pain in Diabetic Neuropathy: a Randomized Controlled Trial. *Neurology* 60:927-934.
- 22) Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, Kaiko RF and Lacouture PG (1999) Efficacy and Safety of Controlled-Release Versus Immediate-Release Oxycodone: Randomized, Double-Blind Evaluation in Patients With Chronic Back Pain. *Clin J Pain* 15:179-183.
- 23) Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, Rutstein J and Lacouture PG (2000) Around- the-Clock, Controlled-Release Oxycodone Therapy for Osteoarthritis-Related Pain: Placebo-Controlled Trial and Long-Term Evaluation. *Arch Intern Med* 160:853-860.
- 24) Lange et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release for Chronic Osteoarthritis Pain and Low Back Pain. *Adv Ther* (2010) 27(6):381-399.
- 25) Freynhagen R, Baron R. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(3):185-190.
- 26) Freynhagen R, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1911-20.
- 27) Schwartz S, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *CMRO* 2010; 27(1):151–162.
- 28) Kress, Hans Georg (2010) Tapentadol and its two mechanisms of action: Is there a new pharmacological class of centrally acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain* 2010, 14: 814-821
- 29) NICE. Updated guide to the methods of technology appraisal - June 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicedtech/technologyappraisalprocessguides/GuideToMethodsTA201112.jsp?domedia=1&mid=B52851A3-19B9-E0B5-D48284D172BD8459>
- 30) Jansen JP, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):417-28.

Præsenteret abstrakt af nye data på tapentadol PR

Falke D, et al. Effects of tapentadol prolonged release treatment on neuropathic pain symptoms in patients with chronic low back pain: results from an open-label, phase 3b study. Poster presented at the 7th congress of the European Federation of the International Association for the Study of Pain (IASP) Chapters (EFIC), 21-24 September 2011, Hamburg, Germany.

Steigerwald I, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release for the management of severe, chronic low back pain with or without a neuropathic component. *NWAC World Anesthesia Congress*; 2011 Apr 11-15; Rome

Müller M, et al. Changes in quality of life parameters in patients with severe, chronic low back pain treated with tapentadol prolonged release. Poster presented at the 7th congress of the European Federation of the International Association for the Study of Pain (IASP) Chapters (EFIC), 21-24 September 2011, Hamburg, Germany.

Steigerwald I, et al. Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release (PR) and Equipotency of Tapentadol PR and World Health Organization Step III Opioids in Patients With Severe, Chronic Low Back Pain. Poster presented at the 10th Annual American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) pain meeting & workshops, November 17-20, 2011, New Orleans, Louisiana, USA.

Steigerwald I, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) and Equipotency of Tapentadol PR Compared With World Health Organization Step III Opioids in Patients With Severe, Chronic Osteoarthritis Knee Pain. Poster presented at the 10th Annual American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) pain meeting & workshops, November 17-20, 2011, New Orleans, Louisiana, USA.



Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Elisabeth Thomsen

Sendt per e-mail til sst@sst.dk

Dato: 30-03-2012

Høring over Medicintilskudsnævnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af stærke smerter (N02A, N07BC og R05DA)

Lægemiddelstyrelsen (nu Sundhedsstyrelsen) har med brev af 3. januar 2012 sendt Medicintilskudsnævnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af stærke smerter i partshøring. Medicintilskudsnævnet indstiller, at en række nye smertestillende lægemidler overføres fra generelt og generelt klausuleret tilskud til "ikke tilskud".

Med nærværende høringssvar vil Lif opfordre Sundhedsstyrelsen til ikke at følge Medicintilskudsnævnets indstilling. Opfordringen er begrundet i såvel behandlingsmæssige som økonomiske forhold for de omhandlede patienter og det offentlige.

Lif finder, at Medicintilskudsnævnets indstilling ikke harmonerer med intentionerne bag det danske medicintilskudssystem og efterlyser generelt, at nævnet tilvejebringer et mere fyldestgørende besluthedsgrundlag til brug for Sundhedsstyrelsens stillingtagen. Nævnets forslag om at undtage en række stærke opioider fra den generelle tilskudsordning vil underminere grundlaget for individuel medicinsk behandling på smerteområdet og dermed forringe behandlingskvaliteten for en stor og udsat patientgruppe i det danske sundhedsvæsen. Men hverken de behandlingsmæssige effekter eller de heraf afledte økonomiske konsekvenser inddrages i de overvejelser, som nævnet lægger til grund for sin indstilling.

Som følge af disse udeladelser kommer Medicintilskudsnævnets fortolkning og praksis i relation til medicintilskudsreglerne i den konkrete sag til at fremstå som inkonsistent sammenholdt med nævnets seneste større revurdering (depressionsområdet), hvor nævnet med udgangspunkt i bredere overvejelser om de behandlingsmæssige konsekvenser af en større tilskudsændring anbefalede at fremme et rationelt lægemiddelforbrug inden for rammerne af det generelle tilskudssystem ved brug af det klausulerede tilskud.

Lif vil redegøre nærmere for foreningens synspunkter nedenfor.

Medicintilskudsnævnets indstilling

Medicintilskudsnævnet foreslår i sin indstilling at fratage generelt tilskud fra en række smertestillende lægemidler, som i dag anvendes i behandlingen af stærke smerter. Blandt de opioider, der anvendes i behandlingen af stærke smerter, opretholder kun visse formuleringer af morfin generelt tilskud. Herudover overføres visse depotplastre fra generelt tilskud til klausuleret tilskud.

Medicintilskudsnævnet begrundes indstillingen med, at der ifølge IRF's rekommandationer er klasseeffekt inden for gruppen af stærke opioider og betydelige prisforskelle lægemidlerne imellem. Nævnet

fremhæver, at forbrugstal peger i retning af, at ordinationen af stærke opioider ikke følger den behandlingstrappe, der er økonomisk rationel.

Nævnets indstilling indebærer, at patienter, der i dag er velbehandlede med en anden stærk opioid end morfin, vil skulle omstilles til behandling med morfin. I det omfang, patienter har utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger ved brug af morfin og dermed gavn af en anden stærk opioid, er det nævnets opfattelse, at tilskud til disse patienter mest hensigtsmæssigt håndteres via enkelttilskudsordningen.

Behandlingsmæssige konsekvenser af et ændret tilskudsparadigme på smertebehandlingsområdet

Lif konstaterer, at det står centralt i nævnets indstilling, at medicintilskudssystemet skal understøtte en rationel lægemiddelanvendelse. Lif skal i den forbindelse bemærke, at det danske medicintilskudssystem er en integreret del af det danske sundhedsvæsen, som har til formål at sikre borgerne en let og lige adgang til sundhedsydelser af en tidssvarende kvalitet. Det er inden for rammerne af dette hensyn, at medicintilskudssystemet skal understøtte rationel lægemiddelanvendelse.

Nævnets indstilling om at undtage alle andre stærke opioider end morfin fra den generelle tilskudsordning baserer sig på, at der er "klasseeffekt" imellem lægemidlerne.

Lif skal fremhæve, at det forhold, at der er klasseeffekt mellem en gruppe af lægemidler, ikke er ensbetydende med, at den individuelle patient har samme gavn af lægemidlerne. Giver det samme lægemiddel i samme doser til en gruppe af patienter med samme lidelse, vil patienterne ikke opleve samme effekt. Nogle vil opleve den ønskede effekt på lidelsen, mens andre slet ikke eller kun i et vist omfang vil opnå den ønskede virkning. Et bredt behandlingsudbud sikrer, at flere patienter kan behandles med en tilfredsstillende effekt.

På smertebehandlingsområdet er der således også evidens for, at en individuelt tilpasset medicinsk behandling skaber de bedste behandlingsresultater for den enkelte patient. Det fremgår bl.a. af IRF's rekommandationer, at der i praksis ofte er behov for skift mellem forskellige stærke opioider for at opnå det bedste behandlingsresultat.

Al erfaring viser, at brugen af lægemidler, der undtages fra den generelle tilskudsordning, reduceres drastisk. Tilskudsstatus er altså afgørende for, om et lægemiddel finder anvendelse. Medicintilskudsnævnets forslag om at undtage alle andre stærke opioider end morfin fra den generelle tilskudsordning vil derfor i praksis underminere grundlaget for individuel tilpasset medicinsk behandling og dermed forringe kvaliteten af den medicinske smertebehandling.

Lif konstaterer, at Medicintilskudsnævnet i sin indstilling foreslår en omlægning af medicineringen for de patienter, der i dag er velbehandlede ved brug af en anden stærk opioid end morfin.

Lif efterspørger Medicintilskudsnævnets overvejelser om de patientrelaterede komplikationer, der vil opstå i forlængelse af en sådan omlægning. Lif konstaterer i den forbindelse, at en række erfarne klinikere og smerteforskere i et brev til Lægemiddelstyrelsen af 12. september 2011 giver udtryk for bekymring ved at gennemtvinge en omlægning af de velbehandlede patienters medicinering: *"Der risikeres uoverskuelige konsekvenser for en stor og følsom patientgruppe, som i forvejen ofte vanskeligt lader sig behandle medicinsk. Velbehandlede patienter vil blive tvunget ud i et behandlingsskift til det billigste smertestillende opioid præparat på trods af, at de i langt de fleste tilfælde allerede tidligere har prøvet dette uden at have opnået tilstrækkelig smertestillende effekt eller har været plaget af ufor-*

holdsmæssig mange bivirkninger. Det varer fra uger til måneder at gennemføre et behandlingsskift for den enkelte patient og med risiko for ikke at opnå samme smertestillende niveau som tidligere. Forhold, der vil have stor indflydelse på patienternes integritet, familiemæssige, arbejdsmæssige og sociale forhold".

Medicintilskudsnævnet tilkendegiver, at patienter, der har et lægefagligt behov for et alternativ til morfin, mest hensigtsmæssigt kan håndteres via enkelttilskudsordningen.

Fra et kvalitetsperspektiv er Lif uenig i, at tilskud til de omhandlede patienter mest hensigtsmæssigt håndteres via enkelttilskud.

Når et lægemiddel ikke er tildelt tilskud, og patienterne derfor er henvist til at søge enkelttilskud, er konsekvensen, at socioøkonomiske forhold og geografiske tilfældigheder får øget betydning for, om patienter tilbydes en tidssvarende behandlingskvalitet. Sundhedsstyrelsens opgørelser indikerer, at der er store geografiske forskelle i omfanget af tildelinger af enkelttilskud, ligesom opgørelsen indikerer, at patienternes socioøkonomiske status har betydning for adgangen til enkelttilskud. Den begrænsede mulighed for enkelttilskud vil, sammenlignet med den generelle tilskudsordning, uundgåeligt medføre større ulighed i adgangen til optimal lægemiddelbehandling, og dermed indebære at et større antal patienter fremover vil blive tilbudt en ringere behandling.

Lif skal i den forbindelse påpege det særligt uhensigtsmæssige i at lade enkelttilskud dække langt hovedparten af de medicinske behandlingsmuligheder på et behandlingsområde, hvor rotation blandt de tilgængelige lægemidler er et almindeligt anvendt behandlingsprincip. Patienterne må imødesee et betydeligt (behandlingsmæssigt) bureaukrati i forsøget på at opnå tilskud til deres medicin og en forøget egenbetaling i det omfang, lægen opkræver honorar for udformningen af enkelttilskudsansøgning. Lægen modtager som bekendt ikke et offentligt finansieret honorar for at udarbejde enkelttilskudsansøgninger, men har derimod adgang til at opkræve et gebyr hos patienten.

Lif finder, at indstillingen er et udtryk for en uklar linje i Medicintilskudsnævnets fortolkning af medicin-tilskudsreglerne.

I forbindelse med revurderingen af depressionsområdet søgte nævnet at fremme rationel farmakoterapi ved, inden for rammerne af det generelle tilskudssystem, at anbefale tildeling af klausuleret tilskud til lægemidler, der anvendes som "anden-linje-behandling". Denne indstilling blev begrundet med, at der er tale om en skrøbelig patientgruppe, hvor patienterne har varierende grad af effekt af de forskellige lægemidler og varierende grader af bivirkninger af de enkelte lægemiddelstoffer. Det tildelte klausul sikrede netop lægen mulighed for at ordinere anden linje behandling med tilskud efter en individuel vurdering.

På smertebehandlingsområdet anerkender nævnet ligeledes, at patienterne har en varierende grad af effekt af de forskellige lægemidler og varierende grad af bivirkninger af de enkelte lægemiddelstoffer. Til trods herfor foreslår nævnet at undtage anden linje behandlingen fra den generelle tilskudsordning.

Det fremgår ikke klart af Medicintilskudsnævnets indstilling, hvilke objektive forhold, der begrundet så væsensforskellige tilskudsforhold på de to behandlingsområder. Lif bemærker dog, at nævnets indstilling, i modsætning til indstillingen på depressionsområdet, ikke indeholder overvejelser om de behandlingsmæssige konsekvenser af en større tilskudsændring.

Lif skal opfordre Sundhedsstyrelsen til grundigt at vurdere, inddrage og i forlængelse heraf redegøre for de forventede behandlingsmæssige konsekvenser af den anbefalede tilskudsændring forud for, at styrelsen træffer sin afgørelse.

Økonomiske konsekvenser

Lif anerkender, at omkostningerne ved en given lægemiddelbehandling er et parameter, som efter gældende regler skal inddrages ved beslutninger om medicintilskud. Ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, skal Lægemiddelstyrelsen ifølge bekendtgørelse nr. 180 af 17/03 2005 om medicintilskud lægge vægt på, om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Tilskudsreglerne pålægger således Lægemiddelstyrelsen at inddrage økonomiske hensyn i tilskudsafgørelserne.

Der er lang praksis for, at Medicintilskudsnævnets inddragelse af økonomiske hensyn i tilskudssager er baseret på simple prissammenligninger. Simple prisanalyser kan i princippet udgøre et fyldestgørende økonomisk beslutningsgrundlag, såfremt medicinskiftene ikke forventes at have afledte behandlingsmæssige konsekvenser. Når medicinskiftene er forbundet med afledte omkostninger, er metoden imidlertid ikke fyldestgørende, og nævnet bør derfor inddrage overvejelser om de økonomiske konsekvenser af nævnets indstilling.

I den konkrete sag begrænser Medicintilskudsnævnet sig til en simpel prisanalyse.

Lægemiddelstyrelsen udgav dog i juni 2010 en analyse af forbruget af de stærke smertestillere. Heri tilkendegav styrelsen, at der er et *"stort besparellespotentiale ved at behandle med billigere og lige så effektive midler"*.

Forbrugsanalysens konklusion beror imidlertid på et fejlagtigt grundlag, idet man antager, at der ikke er afledte omkostninger ved de medicinskift, der følger af en større tilskudsændring på området. Som tidligere nævnt er der imidlertid evidens for, at forskellige patienter har forskellig gavn af de forskellige stærke opioider, og der vil dermed være en række afledte omkostninger af at omlægge tilskuddene på området.

En rapport fra DSI om de socioøkonomiske konsekvenser af smerteintensive sygdomme i Danmark viser, at medicinudgifterne til smertepatienter udgør mellem 0,7 og 2,1 pct. af de samlede offentlige omkostninger til borgere med smerteintensive sygdomme.

Lægges disse nøgletal til grund, indikerer dette, at hvis blot 2 pct. af de velbehandlede patienter ophører med behandling som følge af de foreslåede tilskudsændringer, vil omkostningerne ved tilskudsændringen overstige de isolerede besparelser, man har opnået ved at gennemføre medicinskiftet for hele populationen.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har finansieret en undersøgelse af konsekvenserne af økonomisk betingede generiske medicinskift. Undersøgelsen viser, at sådanne medicinskift medfører et øget behandlingsfrafald på 2,5 procentpoint. Behandlingsfrafaldet må endog forventes at være betydeligt større i den konkrete situation, hvor medicinskiftet omhandler skift mellem produkter med forskellige aktive indholdsstoffer (analoge skift). Alt andet lige må man forvente, at der opleves større variation i oplevede bivirkninger og effekt, når medicinskiftet omhandler analoge medicinskift.

Alene disse simple nøgletal giver en klar indikation af, at besparelespotentiallet ved den foreslåede tilskudsændring ikke tilnærmelsesvist har et niveau som angivet i Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyse.

Det er Lif's vurdering, at Medicintilskudsnævnets indstilling først og fremmest vil medføre en omfordeling af udgifterne ved smertepatienter, således at udgifterne reduceres for regionerne og øges for stat og kommuner.

Lif skal opfordre Sundhedsstyrelsen til at gennemføre solide analyser af de forventede samlede økonomiske effekter af forslaget forud for, at der træffes afgørelse i sagen.

Opsamling

Lif finder grundlæggende, at det er sund fornuft med jævne mellemrum at vurdere, hvorvidt de forhold, der lå til grund for den initiale tilskudsbeslutning, stadig gør sig gældende.

Lif finder det imidlertid helt afgørende, at revurderingerne ikke resulterer i en forringet kvalitet af den medicinske behandling for den enkelte patient, ligesom det bør være en minimumsforudsætning, at revurderingsafgørelser om tilskudsændringer ud fra en samlet samfundsmæssig betragtning fører til en mere fordelagtig løsning.

Medicintilskudsnævnets indstilling på smertebehandlingsområdet indeholder imidlertid kun i ringe grad beskrivelser, som bidrager til at belyse disse konsekvensområder.

Lif skal derfor opfordre Sundhedsstyrelsen til forud for sin afgørelse på smertebehandlingsområdet at inddrage og gøre rede for styrelsens analyser og vurderinger om de behandlingsmæssige konsekvenser af en eventuel tilskudsændring.

Det er Lif's vurdering, at Medicintilskudsnævnets foreliggende anbefalinger vil forringe den reelle mulighed for individuel medicinsk behandling af smertepatienter og dermed forringe smertebehandlingen. Den afledte konsekvens heraf er, at det offentlige ikke vil kunne realisere de besparelser, som Lægemiddelstyrelsen imødeså i sin forbrugsanalyse i 2010.

Lif skal på denne baggrund sammenfattende opfordre Sundhedsstyrelsen til at understøtte et rationelt lægemiddelforbrug med de redskaber, som stilles til rådighed inden for rammerne af den generelle tilskudsordning, herunder brugen af det klausulerede tilskud.

Med venlig hilsen



Henrik Vestergaard
Viceadm. direktør

Att. Ulla Kirkegaard Madsen

Vedr. ændring af tilskudsstatus for Gemadol Retard fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

Meda AS anmoder Lægemiddelstyrelsen om at revurdere indstillingen for Gemadol® Retard (tramadol) på baggrund af følgende oplysninger:

- Smerter er en hyppig tilstand (1), der favner mange specialer, patient-kategorier og smertetyper med varierende kompleksitet. Derfor bør behandler have mulighed for at kunne tilpasse den relevante smertebehandling i hver enkel situation til den enkelte patient.
- I henhold til sundhedsstyrelsens opdaterede vejledning 12/12 2011* om vurdering af helbreds krav til førere af moterkøretøjer jf. afsnit 3.13.1 "Vejledende døgndoser for føreegnethed ved behandling af afhængighedsskabende lægemidler" nævnes:

"Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at det ikke vil være muligt at opnå en stabil døgndækkende smertebehandling med korttidsvirkende opioider, også selvom disse tages som fast intervaldosis.

"Sundhedsstyrelsen anbefaler sædvanligvis ikke kørekort ved behandling med korttidsvirkende præparater som for eksempel: "Tramadol - Instant release"

"Det er Sundhedsstyrelsen vurdering, at stabil døgndækkende opioid-behandling, hvor der sædvanligvis vil kunne anbefales kørekort til gruppe 1 kategorier, kan opnås med de lægemidler, der er angivet i tabel 1. herunder; Tramadol depot—præparater"

- I Den Nationale Rekommandationsliste (IRF) okt. 2011 anbefales tramadol som det eneste stof, der kan anvendes uden forbehold sammenlignet med de andre anførte stoffer i tabellen over de svage opioider:
http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/nervesystemet_analgetika_og_psykofarmaka/n02a_opioider.htm
- Gemadol Retard er et originalt og ikke substituerbart tramadol præparat, der som den eneste 2 gangs doserede kapselformulering findes i en lav styrke på 50 mg. Både den lave styrke og den specielle formulering af kapslen afføder en række kliniske fordele, som vi her vil gøre rede for:

- Det er dokumenteret, at Gemadol® Retard 50 mg x 2 dgl. givet som startdosis, begrænser de sædvanlige opioid-relaterede bivirkninger signifikant versus en startdosis på 100 mg x 2 dgl. En dosisøgning fra 50 mg x 2 dgl. efter 1 uge til 100 mg x 2 dgl. øger ikke bivirkningerne. Desuden viser samme studier, at færre patienter dropper ud af behandlingen på baggrund af bivirkninger, når der initieres med den laveste dosis (2,3).
- Det er vist, at 35 % af patienter (med vedvarende non-maligne smerter), er tilstrækkeligt smertelindret ved 50 mg 2 x dgl.(3)
- Gemadol® Retard har som det eneste depot tramadol et poly-depot kapselsystem, indeholdende mini-pellets, der sikrer en kontrolleret frigivelse og absorption uden fluktuationer både med og uden føde-indtagelse (4,5).
- I praksis betyder det, at patienter får udleveret det samme medicin hver gang fra apoteket og er sikker på en pålidelig og ensartet optagelse hver gang - og dermed virkning (4,5).
- Depotkapslens (pellets) indhold kan, som det eneste depot tramadol, opslemmes i vand (6). Dette kan være af afgørende klinisk betydning for patienter med synkebesvær endsige poly-pharmaci problematikker.
- I IRFs indstik fra 2005 figur 1 "Anbefalede retningslinjer for opioidbehandling" af langvarige non-maligne smerter – fremhæves det blandt andet:
 - *Start med lave doser og titrer gradvist til den dosis, der giver den bedste smertelindring med de færreste bivirkninger*
 - I Bogen Praktisk Klinisk Smertebehandling fra 2009 fremhæves der ved figur 17 (7) "Retningslinjer for opioidbehandling af kroniske ikke-maligne smerter":
 - *Anvendelse af langtidsvirkende opioid, samt at behandlingen skal være døgndækkende*

Da kortidssvirkende per orale tramadolstoffer *kun* tilbyder en gennemsnitlig virkningsvarighed på 3-7 timer, vil det således ikke være muligt for behandler at initiere en døgndækkende behandling med laveste dosis (50 mg x 2 dgl.) til en patient med smerter af vedvarende karakter ved en fratagelse af det generelle tilskud til Gemadol® Retard.

- Afslutningsvis kan det tilføjes at Gemadol® Retard 50 mg findes i pakningsstørrelserne 20 stk. og 100 stk. 20 stk. er i praksis ofte startpakken og 100 stk. vedligeholdelses-pakken. Forbruget i DDD på 50 mg 100 stk. har været stødt stigende siden januar 2009 (jvf. bilag A), som udtryk for, at mange patienter kan nøjes med 50 mg x 2 dgl. Dette forbrugsmønster ligger ligeledes i tråd med IRF retningslinjer fra 2005 (se ovenstående),

hvor det anbefales at starte med lave doser og gradvis titrer til den dosis, der giver smertelindring.

Med disse oplysninger ønsker vi, at tilskudsnævnet vil genoverveje indstillingen for Gemadol® Retard. Vi står naturligvis til disposition for uddybelse af ovenstående samt fremsendelse af yderligere relevant dokumentation.

Venlig hilsen



Anette Ringsted

Business Area Manager



Pernille S. Schneider

Produktchef

Meda AS

Solvang 8, DK-3450 Allerød

www.meda.dk

Dir. tlf. +45 45 94 22 26

Fax. +45 44 52 88 99

Mob. +45 25 63 63 02

E-mail ard@meda.dk

Referencer:

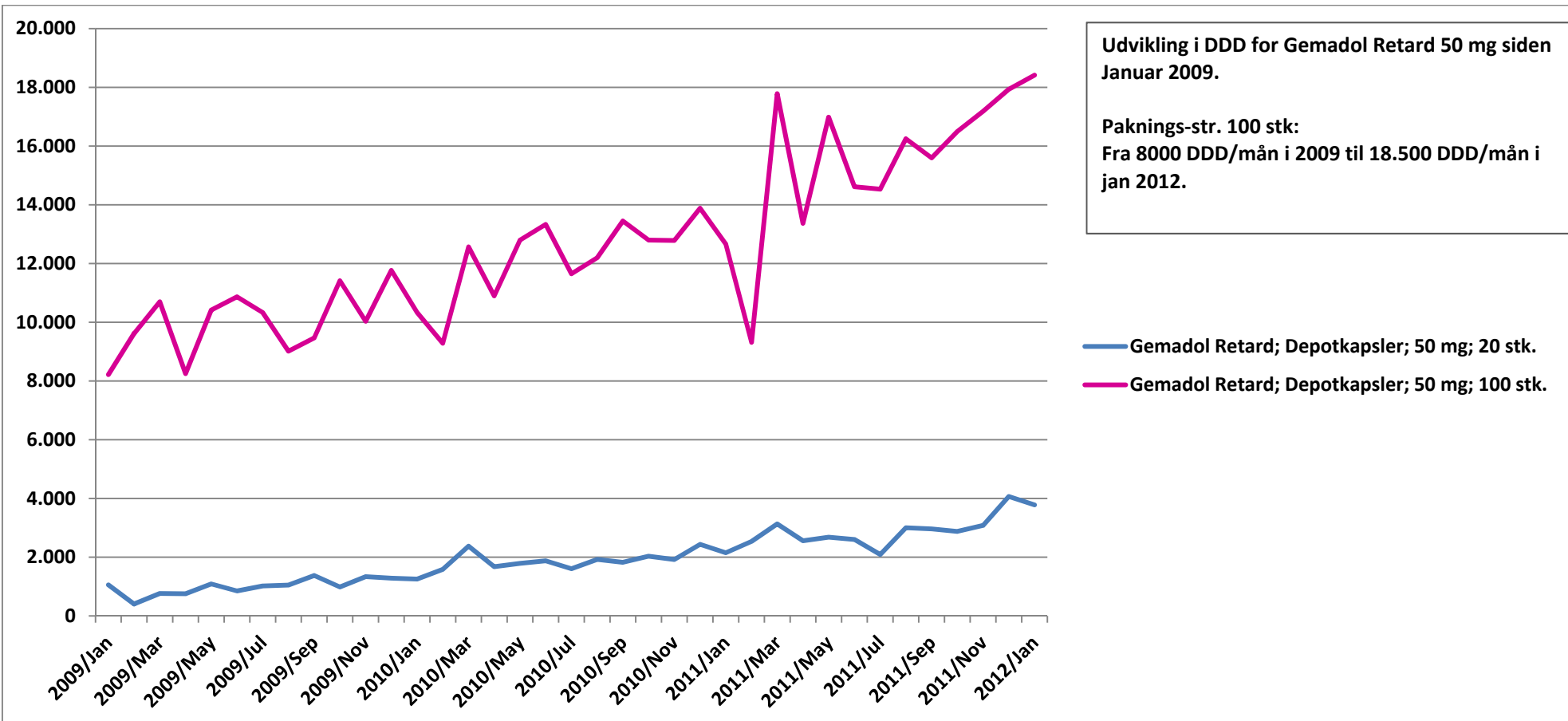
1. Opioids in chronic non-cancer pain; systematic review of efficacy and safety. Kalso et al. Pain 112 (2004): 372-380
2. Effect of a simple dose-escalation regime on tramadol tolerability, Tagarro et al. Clin Drug Invest 2005; 25(1): 23-31
3. Tramadol Sustained-Release Capsules, Keating G.M, Drugs 2006; 66(2):223-230
4. Tramadol SR Formulations. Pharmacokinetic Comparison of a Multiple-Units Dose (Capsule) vs. a Single-Unit Dose (Tablet). Cnota et al. Clin Drug Invest 2005; 25 (7): 435-443
5. Gastrointestinal dynamics and pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules 2nd Communication: Investigation of relative bioavailability and food interaction. Raber et al. Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1999; 49 (II): 588-593.
6. Produktresumé for Gemadol®Retard
7. Praktisk klinisk Smertebehandling, 5. udgave 2009

Bilag A) Gemadol® Retard 50 mg. Udvikling i forbrug for henholdsvis 20 stk. og 100 stk. siden januar 2009.

*Sundhedsstyrelsen vejledning om Vurdering af helbreds krav til førere af motorkøretøjer:

Nr. 9606 af 12/12/2011 Gældende Offentliggørelsesdato: 14-12-2011
Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=139546>



30-03-2012

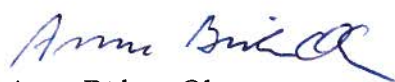
Elisabeth Thomsen
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1,
2300 København S

Tak for information om revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider).

Vi ved desværre ikke hvor mange migrænikere, som har et jævnlige forbrug af stærke opioider. Men stærke smertestillende opioider (bortset fra kodein i tabletform) bruges formentlig kun af et lille antal migrænikere, som ikke får den forventede effekt af triptanerne, og som ikke kan få tilstrækkelig smertestillende virkning af de svage opioider.

Migrænikerforbundet har derfor ikke kommentarer til de foreslåede ændringer i tilskudsstatus.

Mange venlige hilsner



Anne Bülow-Olsen

Sundhedsstyrelsen
Medicintilskudsnævn
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att: Elisabeth Thomsen

Hørsholm den 02. april 2012

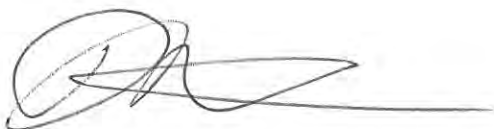
Materiale vedrørende revurdering af tilskudsstatus for opioider (ATC-gruppe N02A)

Med henvisning til Sundhedsstyrelsens¹ partshøring af 3. januar 2012 vedrørende Medicintilskudsnævnets indstilling af 23. december 2011 om revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider), der bl.a. anbefaler ændring af tilskud til en række af Norpharma A/S' lægemidler, fremsendes hermed Norpharma A/S' bemærkninger hertil.

Det bemærkes, at Bilag 1, 5 og 6 er fortrolige.

Såfremt der er spørgsmål, er I naturligvis velkomne til at kontakte os.

Med venlig hilsen



Dorthe Tvinnemose, D.V.M

Medicinsk chef



Anette Morgen

Landechef

¹ I teksten benyttes generelt "Sundhedsstyrelsen" i stedet for "Lægemiddelstyrelsen", også i tilfælde hvor det konkret er sidstnævnte, der reelt er/var tale om.

Indhold

Indledning.....	2
Generelle bemærkninger	4
Behov for bredere, sundhedsøkonomisk vurdering.....	4
Det videnskabelige grundlag for indstillingen	5
Bemærkninger om de enkelte lægemidler.....	8
Oxycodon (OxyContin, OxyNorm & Targin).....	8
Forældet statistisk materiale.....	8
Nye danske undersøgelser: Oxycodon mere økonomisk rationelt end morfin	9
Ækvivalnetisk peroralt dosisforhold oxycodon: morfin.....	11
Særligt om prissænkning for OxyContin & OxyNorm	13
Særligt om Targin	13
Buprenorphin depotplaster (Norspan depotplaster)	15
Konklusion	16
Litteraturliste	18

Bilag (fremsendt i separat fil)

Bilag 1: Prisfastsættelse (fortroligt).

Bilag 2: Norpharma A/S' dokument til Medicintilskudsnævnet dateret d. 12. september 2011.

Bilag 3: Norpharma A/S' dokument til IRF i forbindelse med opdatering af Den Nationale Rekommandationsliste.

Bilag 4: Survival on Morphine CR versus Oxycodone CR in opioid-naïve patients suffering from non-malign pain, 2012.

Bilag 5: Poster fra post-operativ afdeling (fortroligt).

Bilag 6: Health Economic Analysis of Oxycodone versus Morphine, 2011 (fortroligt).

Indledning

Norpharma A/S har tidligere i revurderingsforløbet indsendt en detaljeret redegørelse (dateret 12. september 2011) for en række forhold, som efter Norpharma A/S' opfattelse burde indgå i Sundhedsstyrelsens og Medicintilskudsnævnets beslutningsgrundlag.

Norpharma A/S påpegede i redegørelsen bl.a. nødvendigheden af, at der findes et bredt udvalg af tilskudsberettigede opioider tilgængelige til behandling af patienter, der lider af moderate til stærke, opioidkrævende smerter (vedlagt som Bilag 2² og Bilag 3).

Norpharma A/S fastholder alle de synspunkter og forhold, som er anført i den tidligere indsendte redegørelse, som Norpharma A/S forudsætter at Sundhedsstyrelsen vil gennemgå i forbindelse med analysen af Medicintilskudsnævnets indstilling.

Efter gennemlæsning af Medicintilskudsnævnets indstilling dateret 23. december 2011, står det klart, at dels er indstillingen behæftet med en række fejl, dels har Medicintilskudsnævnet i sin indstilling på adskillige punkter valgt at se bort fra hovedparten af interessenternes bidrag. Norpharma A/S vil nedenfor kommentere de væsentligste dele af Medicintilskudsnævnets indstilling. Derudover vil de synspunkter, som Norpharma A/S fremkom med i sin redegørelse dateret 12. september 2011, blive yderligere underbygget, herunder ved præsentation af helt nye og meget relevante danske undersøgelsesresultater.

Det er samlet set Norpharma A/S' synspunkt, at Sundhedsstyrelsen ikke med grundlag i Medicintilskudsnævnets indstilling har basis for at ændre de eksisterende tilskud til følgende lægemidler, der således bør have uændret tilskudsstatus:

- Norspan bør beholde generelt tilskud
- OxyContin bør beholde generelt tilskud
- OxyNorm bør beholde generelt tilskud
- Targin bør beholde generelt klausuleret tilskud

I Medicintilskudsnævnets indstilling foreslås det, at alle nyere lægemidler, der er marginalt dyrere end morfin, skal fratages deres eksisterende tilskud. Det vil uomtvisteligt få meget store konsekvenser for en udsat og sårbar patientgruppe, ligesom behandlingskvaliteten af patienter med moderate til stærke smerter vil svækkes signifikant.

Dokumentationen i Norpharma A/S' høringssvar beviser, at der fortsat skal være tilskud til OxyContin, OxyNorm, Targin og Norspan.

² Ved kildehenvisninger benyttes i teksten betegnelsen "Bilag" efterfulgt af et nummer for henvisninger til materiale, der er vedlagt høringssvaret, mens der for henvisninger til videnskabelige artikler og undersøgelser mv. benyttes skarpe parenteser, f.eks. [11] etc., jf. litteraturlisten sidst i dokumentet.

Norpharma A/S anerkender imidlertid, at et af formålene med revurderingen af tilskud til ATC gruppe N02A er at sikre en hensigtsmæssig anvendelse af de offentlige ressourcer.

Norpharma A/S vælger på den baggrund - og af hensyn til opretholdelsen af mulighederne for at tilbyde danske smertepatienter den bedste behandling – at foretage en prissænkning på OxyContin og OxyNorm for at imødekomme samfundets behov for at nedbringe medicinudgifterne, hvis det kan være med til at sikre, at patienterne fortsat har adgang til den rigtige behandling.

Det er Norpharma A/S' håb og forventning, at Sundhedsstyrelsen vil anerkende, at der i Danmark fortsat er behov for et bredt udvalg af tilskudsberettigede opioider. Således, at den bedste behandling fortsat straks kan tilbydes den enkelte patient, der lider af moderate til stærke smerter.

Generelle bemærkninger

Behov for bredere, sundhedsøkonomisk vurdering

Medicintilskudsnævnet foreslår i sin indstilling til Sundhedsstyrelsen drastiske ændringer i tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler i ATC-gruppe N02A, opioider.

Medicintilskudsnævnet anfører i den forbindelse bl.a., at *"det generelt set er mest rationelt at behandle stærke opioidkrævende smerter med de billigste lægemidler, hvilket i praksis vil sige lægemidler, der indeholder morfin"* (indstillingen, s. 8).

Dette synspunkt er imidlertid udtryk for en stærk forsimpning af omkostningsanalysen ved behandling af stærke, opioidkrævende smerter. Der tages ikke højde for de udgifter, der, udover prisen på lægemidlet, er forbundet med den lægelige behandling af smerter, herunder de meget betydelige ekstraomkostninger forbundet med anvendelse af de billigste lægemidler.

En helt ny dansk undersøgelse med deltagelse af 21.230 patienter viser, som nærmere omtalt senere i høringssvaret, at der er 18 % højere risiko for at skulle rotere³ fra depotmorfin sammenlignet med patienter i behandling med depotoxycodon (Bilag 4). Samme resultat er fundet i en lignende undersøgelse fra Sverige (Bilag 6).

Opioidrotation kræver ofte en længerevarende behandlingsplan, der skal justeres undervejs, og som indebærer store menneskelige og økonomiske omkostninger. Opioidrotation medfører derfor øget forbrug af sundhedsydelser og har stor indflydelse på kvaliteten af smertebehandlingen.

Landets førende smertespecialister (jf. indsendte bidrag til revurderingen med frist 12. september 2011) er desuden enige om, at det ofte kræver adskillige besøg hos lægen ved omlægning af en patient med vedvarende smerter, før end patienten er indstillet på rette smertestillende lægemiddel i rette dosering. Medicintilskudsnævnet anerkender da også, *"at denne omstilling i praksis i visse situationer kan kræve ekstra kontakt med den behandlende læge"* (indstillingen, s. 8), men kommer ikke nærmere ind på, hvad dette vil medføre af omkostninger.

Der kan således ikke være tvivl om, at en sådan omstilling vil blive særdeles omkostningstung. Hvis det antages, at hovedparten af patienterne omlægges i almen lægepraksis, og en mindre del af patienterne omlægges på de offentlige eller private smerteklinikker, vil det ende med en ekstraregning til sundhedsvæsenet. Dette skyldes merudgifter bl.a. til ekstra konsultationer hos lægen, som langt vil overstige besparelsen ved et skift fra depotoxycodon til depotmorfin gennem en ændring af tilskudsstatus for opioider. Denne ekstraudgift for sundhedsvæsenet vil desuden blive markant større, hvis

³ Ved opioidrotation forstås behandlingsskift fra et opioid til et andet. Formålet er at opnå en forbedret analgesi med uændrede eller færre bivirkninger og/eller uændret analgesi med færre bivirkninger[18].

flere patienter er tvunget til at udnytte deres ret til at få omlagt behandlingen på private smerteklinikker via det udvidede frie sygehusvalg⁴.

I tillæg til disse omkostninger kommer derudover udgiften ved at henvise en stor gruppe af patienter til at søge tilskud efter enkelttilskudsordningen.

Endelig viser nye sundhedsøkonomiske analyser af Targin, som nærmere omtalt senere i høringssvaret, at den nuværende tilskudsklausul også for dette lægemiddel er økonomisk rationel for sundhedsvæsenet. Det er bl.a. påvist i en ny dansk undersøgelse, at anvendelsen af morfin som førstevalg i smertebehandlingen har en række meget betydelige omkostninger som følge af opioidinduceret obstipation og deraf følgende behov for genindlæggelser. Der er således tale om omkostninger, som sandsynligvis ville have været sparet ved anvendelse af Targin i stedet for morfin.

Samlet set er Medicintilskudsnævnets indstilling et udtryk for en meget snæver tilgang til de omkostninger, der er forbundet med ændringer i tilskuddene til stærke opioider. Resultatet af denne forsimplede analyse er, at Medicintilskudsnævnet anbefaler en omstilling af tilskudsstatus for opioider, der på en række punkter vil medføre forøgede udgifter for det danske sundhedsvæsen. Merudgifter som langt overstiger den teoretiske besparelse, der tidligere er stillet i udsigt, og som i øvrigt er baseret på forældede forbrugstal, der ikke tager de nyeste forbrugstal for 2011 i betragtning.

Det bemærkes i den forbindelse, at samfunds- og sundhedsøkonomiske vurderinger og analyser ifølge betænkningen om medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler (betænkning 1444 fra 2004) forudsættes at kunne indgå i afgørelser om tilskud. Sundhedsstyrelsen må derfor inddrage disse hensyn, når styrelsen træffer afgørelse i sagen.

Det bemærkes endvidere, som nævnt i indledningen og nærmere beskrevet nedenfor under bemærkningerne til de enkelte lægemidler, at Norpharma A/S, på trods af ovenstående betragtninger, ud fra en samlet vurdering af de forhold, som er anført i nærværende høringssvar inklusive bilag, har sænket behandlingsprisen pr. 16. april 2012 på såvel OxyContin depottabletter som OxyNorm kapsler. Prissænkningen betyder, at der selv ud fra en isoleret vurdering af behandlingspris, ikke længere er grundlag for at fratage generelt tilskud for lægemidler indeholdende oxycodon (Bilag 1).

Det videnskabelige grundlag for indstillingen

Medicintilskudsnævnet anfører i sin indstilling, at man har fået forelagt de bidrag fra interessenter, som Sundhedsstyrelsen har modtaget. Nævnet henviser dog blot kortfattet

⁴ Nøgletal i forbindelse med revurdering af tilskud til N02A – stærke smertestillende lægemidler, fremsendt til Sundhedsministeriet 25. januar 2012.

hertil og konstaterer, at der i mange af bidragene anføres, at smertebehandling er meget kompleks, og at patienter ikke altid får den samme smertestillende effekt eller bivirkninger ved behandling med det samme lægemiddel, hvorfor bidragene understreger nødvendigheden af at have et bredt, og dermed tilskudsberettiget udvalg af opioider at vælge imellem.

De bidrag, som Medicintilskudsnævnet henviser til, er indsendt af 16 forskellige organisationer, virksomheder, patientforeninger mv., og henleder bl.a. opmærksomheden på en lang række behandlingsmæssige forhold, herunder

- at der er behov for individualiseret smertebehandling i tilfælde af bivirkninger,
- at processen med at finde det lægemiddel, der kan smertelindre den enkelte uden for mange bivirkninger, kan tage årevis,
- at der er behov for alternative behandlingsmuligheder til imødegåelse af problemer med compliance,
- at der er store omkostninger forbundet med omlægning af smertebehandling,
- at patienter ved omlægning kan blive tvunget ud i brug af billigere præparater, der tidligere forgæves har været afprøvet, og
- at smertebehandling initieret med morfin, skiftes til et andet stærkt opioid når der optræder uacceptable bivirkninger.

Interessenterne har således - udover det af Medicintilskudsnævnet fremhævede - bidraget med en lang række kommentarer, der er underbygget med henvisninger til videnskabeligt materiale.

Grundlaget for Medicintilskudsnævnets indstilling forekommer mangelfuldt.

Medicintilskudsnævnet vælger udover den kortfattede henvisning til, at Sundhedsstyrelsen har modtaget bidrag fra forskellige interessegrupper, ikke at inddrage disse i sin indstilling, og i stedet bygges indstillingen hovedsageligt på materiale fra IRF.

IRF's anbefalinger om rationel brug af lægemidler er ikke målrettet mod - eller forudsat anvendt af - Medicintilskudsnævnet. IRF's anbefalinger er således udarbejdet med et andet formål end det, som er hensigten med Medicintilskudsnævnets arbejde og indstillinger. IRF's anbefalinger er derfor også udarbejdet på basis af andre kriterier og på et andet videnskabeligt grundlag sammenlignet med Medicintilskudsnævnets indstillinger til Sundhedsstyrelsen.

Det er derfor problematisk, at Medicintilskudsnævnet - der har til opgave at rådgive Sundhedsstyrelsen på et objektivt og sagligt grundlag - tilsyneladende uden nærmere kildekritik lægger så afgørende vægt på anbefalingerne fra IRF, som man har gjort i dette tilfælde.

For så vidt angår grundlaget for Medicintilskudsnævnets indstilling bemærkes, at dette tilsyneladende også drives af hensynet til regionernes økonomiske interesser. Nævnet anfører, at *"indstillingen på bedst mulig måde vil understøtte det arbejde, der i de senere år er gjort i de enkelte regioner for at nedbringe forbruget af især oxycodon"* (indstillingen, s. 8). Det er imidlertid ikke Medicintilskudsnævnets opgave at inddrage hensynet til andre aktørers økonomiske interesser i sin afvejning af, om prisen for et lægemiddel står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Samlet set er det derfor ikke muligt for Sundhedsstyrelsen uden videre at lægge Medicintilskudsnævnets indstilling til grund for sin afgørelse, idet Sundhedsstyrelsen dels ikke ud fra indstillingen i sin nuværende udformning kan se, om denne er blevet til under inddragelse af samtlige, relevante oplysninger og analyser, hvilket Sundhedsstyrelsen er forpligtet til at sikre sig, dels under alle omstændigheder må konstatere, at en sådan afgørelse vil være særdeles mangelfuldt begrundet.

Det er derfor Norpharma A/S' opfattelse, at Sundhedsstyrelsen må inddrage relevante fakta, der mangler i Medicintilskudsnævnets indstilling, idet Sundhedsstyrelsens afgørelse i modsat fald vil være ugyldig.

Bemærkninger om de enkelte lægemidler

Oxycodon (OxyContin, OxyNorm & Targin)

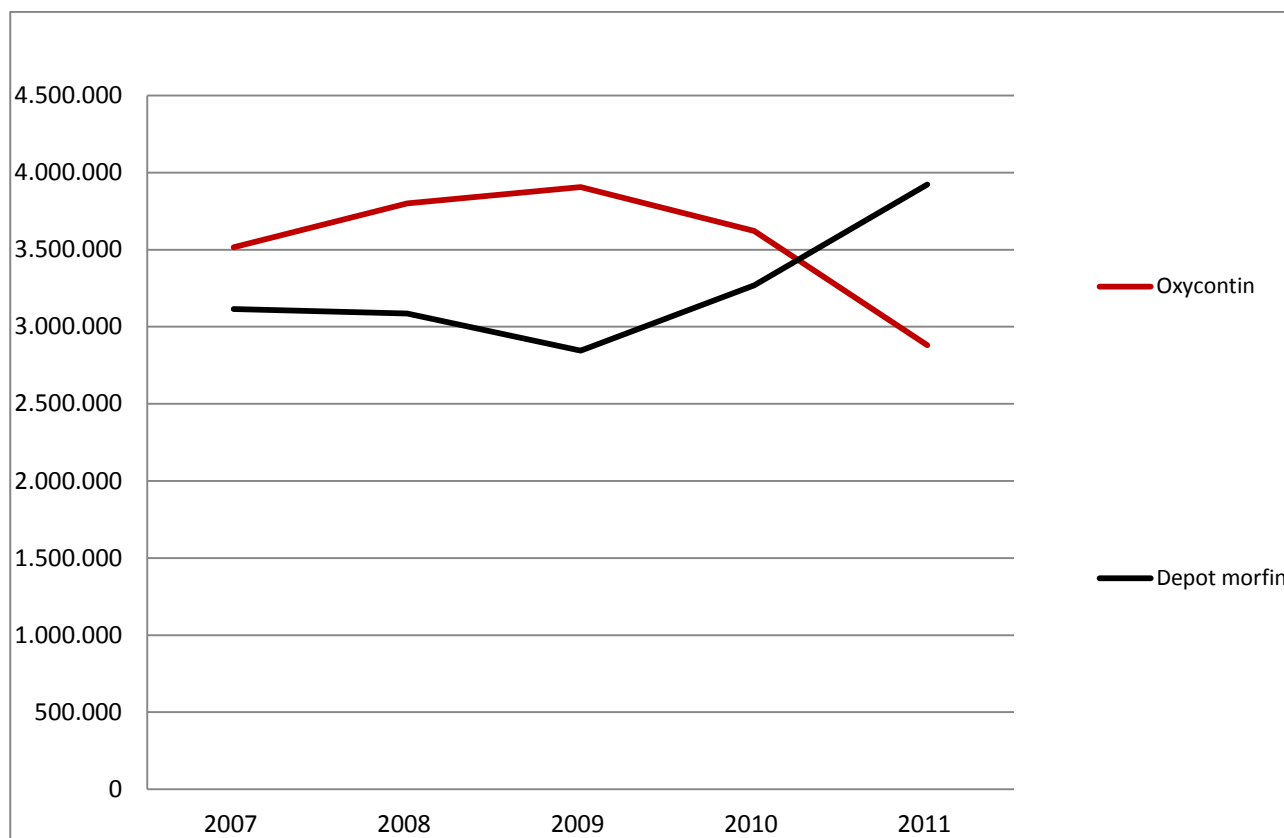
Oxycodon (OxyContin, OxyNorm & Targin) bør beholde nuværende tilskudsstatus, da:

- Medicintilskuds nævnets indstilling er baseret på forældet statistisk materiale
- Anvendelse af oxycodon er mere rationelt end anvendelse af morfin (Bilag 4 og 5)
- Det perorale ækvivalenforhold mellem oxycodon og morfin er 1:2 og ikke 1:1,5 [6;7]
- Det vil i endnu højere grad være rationelt at anvende oxycodon på grundlag af de nye priser på OxyContin depottabletter og OxyNorm kapsler
- Targin er det eneste opioid, som modvirker opioidinduceret obstipation [1-3]
- Smertepatienter, der opfylder klausulen for Targin, er lette at identificere
- Targin er rationelt at anvende til patienter med opioidinduceret obstipation [9;10]
- Targin kun anvendes indenfor klausulen, hvorfor der ikke er fare for, at Targin anvendes som førstevalg

Forældet statistisk materiale

Medicintilskudsnævnet konkluderer i sin indstilling vedrørende oxycodon, at "*der er en uhensigtsmæssig fordeling mellem forbruget af morfin og især oxycodon*" (indstillingen, s. 9). Konklusionen er imidlertid baseret på opgørelser fra 2009/2010, både hvad angår DDD, værdi og antallet af patienter. Gennem 2010 og 2011 blev der implementeret flere regionale tiltag for at fremme morfin som førstevalg, hvilket medførte en signifikant ændring i forbruget af oxycodon. I 2011 var forbruget af depotmorfin, målt i DDD, således igen højere end forbruget af depotoxycodon, hvilket fremgår af Sundhedsstyrelsens egne tal⁵.

⁵ Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg, § 20, spørgsmål nr. 255



Figur 1: Sundhedsstyrelsens forbrugstal 2006-2011 for morfin og oxycodon målt i DDD/1000 indbygger.

Dette medfører, at den af Medicintilskudsnævnet angivne uhensigtsmæssige fordeling ikke længere er gældende. Dermed må Sundhedsstyrelsens forventede besparelse som følge af revurderingen af tilskud til opioider – målt i rene tabletpreiser – blive signifikant lavere end tidligere antaget [2].

Nye danske undersøgelser: Oxycodon mere økonomisk rationelt end morfin

I tillæg til den lavere teoretiske besparelse som følge af ændringen i forbrugsmønsteret for oxycodon og morfin, bekræfter to nye danske undersøgelser evidensen af, at smertebehandling med oxycodon er mere rationelt end med morfin.

Den første af undersøgelserne bygger på en retrospektiv fortløbende gennemgang af 100 patientjournaler fra en dansk ortopædkirurgisk afdeling (Bilag 5). På grund af sparekrav skiftede afdelingen deres standard smertebehandlingsregime fra oxycodon til morfin. Ændringen af smertebehandlingsregimet bevirkede, at patienter, der gennemgik en primær total knæalloplastik og fik morfin for deres postoperative smerter, var indlagt signifikant længere tid end patienter, der blev behandlet med oxycodon ($p=0,0019$). Patienter, der fik morfin, var i gennemsnit indlagt i 5,3 døgn (median 4,0 døgn), hvorimod patienterne, der fik oxycodon, kun var indlagt i gennemsnit 3,6 døgn (median 3,0 døgn).

Den forlængede indlæggelsestid forårsaget af morfinbehandlingen kan forklares ved, at 48 % af patienterne måtte skiftes til anden opioidbehandling som følge af manglende effekt eller på grund af bivirkninger relateret til morfinbehandlingen. Kun 16 % af patienterne i oxycodonbehandlingen skiftede på grund af manglende effekt eller bivirkninger til anden opioidbehandling.

Undersøgelsen viser, at brug af morfin som førstevalg til behandling af svære postoperative smerter ikke er rationelt. Behandling af svære postoperative smerter med morfin medfører således væsentligt højere sundhedsudgifter sammenlignet med oxycodon. Udgiften ved bare ét ekstra døgn indlæggelse for én enkelt patient på en ortopædkirurgisk afdeling er ca. 10.000 kr.⁶ Baseret på nuværende gældende OxyContin depottabletpriser, 10 mg x 2 = ca. 12 kr./døgn, er udgiften til OxyContin således forsvindende lille. I denne undersøgelse var patienterne indlagt i gennemsnit 1,7 døgn længere i morfinbehandling sammenlignet med OxyContin behandling, og derfor påfører anvendelse af morfin sundhedsvæsenet en meget betydelig ekstra omkostning.

Den anden danske undersøgelse med 21.230 patienter er en retrospektiv epidemiologisk undersøgelse baseret på data fra de danske nationale sundhedsregistre fra Danmarks Statistik (Bilag 4). Data inkluderer bl.a. patientdemografi, patientspecifikke socioøkonomiske forhold, indløste recepter i primærsektoren, hospitalsdiagnoser, kontakter til sundhedsvæsenet m.v. Undersøgelsens dataudtræk inkluderer alle danske opioidnaive⁷ patienter, der i perioden mellem 1. januar 2005 og 31. december 2007 fik udskrevet depotoxycodon eller depotmorfin. Nyere data var ikke tilgængelige på tidspunktet for dataudtrækningen.

Undersøgelsen viser, at patienter, der var opioidnaive og blev startet i morfinbehandling, havde 18 % større risiko for at skulle rotere til et andet opioid sammenlignet med patienter, der blev startet i depotoxycodon.

Samme resultat er fundet i en lignende registerundersøgelse fra Sverige, der viste 19 % større risiko for rotation i behandlingsforløbet hos patientgruppen, der startede behandling med depotmorfin sammenlignet med gruppen, der startede i depotoxycodon behandling (Bilag 6). Denne undersøgelse konkluderer, at en opioidrotation koster 7.213 SEK som følge af øget patientkontakt til sundhedsvæsenet. Undersøgelsen inkluderer ikke de indirekte samfundsudgifter, såsom f.eks. tabt arbejdsfortjeneste. Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv betyder det, som nærmere beskrevet i Bilag 6, at oxycodon depotpræparater kan koste 12,25-22,40 SEK mere pr. dag end depotmorfin og samtidig være omkostningsneutralt sammenlignet med depotmorfin.

Da prisindeks og sundhedsvæsen er sammenlignelige i Danmark og Sverige, må de svenske sundhedsøkonomiske data antages at kunne overføres direkte til danske forhold.

⁶ Kilde: Gældende takstkatalog for den pågældende hospitalsafdeling

⁷ Opioidnaive patienter er defineret som patienter, der ikke har været i opioidbehandling (svage såvel som stærke opioider) seks måneder forud for inklusion i undersøgelsen.

Det betyder, at selvom prisen på depotmorfin i Danmark var 0 danske kr., ville det sundhedsøkonomisk stadigvæk være billigere at behandle med depotoxycodon, selv med de nuværende priser.

Den danske undersøgelse (Bilag 5) dokumenterer ydermere, at den lavere rotationsrisiko, som ses ved brug af depotoxycodon i forhold til depotmorfin, ikke skyldes, at flere patienter forbliver i depotoxycodon behandling over tid. Tværtimod var der signifikant flere smertepatienter, som startede i oxycodonbehandling, og efter endt behandling stoppede al form for opioidbehandling sammenlignet med de patienter, der startede i morfinbehandling ($p < 0,001$).

Der foreligger således væsentlig ny viden, som Medicintilskudsnævnet af naturlige årsager ikke har haft med i sine overvejelser i forbindelse med indstillingen, der - sammen med den tidligere indsendte redegørelse - klart og uomtvisteligt dokumenterer, at depotlægemidler med indholdsstoffet oxycodon i forhold til depotlægemidler med indholdsstoffet morfin har en behandlingsmæssig fordel, der medfører en reduktion i udgifterne for samfundet forbundet med behandling af moderate til stærke, opioidkrævende smerter.

Ækvivalnetisk peroralt dosisforhold oxycodon: morfin

En relevant faktor for beregningen af priser er det ækvivalnetiske perorale dosisforhold ved initiering af en opioidbehandling med henholdsvis morfin og oxycodon.

Medicintilskudsnævnet angiver med reference til IRF, at det perorale dosisforhold mellem oxycodon og morfin er 1:1,5. Imidlertid er det af IRF angivne dosisforhold, ved initiering af opioidbehandling med henholdsvis oxycodon og morfin, på 1:1,5 udokumenteret og ikke korrekt.

IRF refererer til en række publikationer som grundlag for det angivne dosisforhold på 1:1,5. Ingen af disse undersøgelser havde imidlertid til formål at vurdere den ækvivalnetiske dosis mellem de to opioider, men vedrører opioidrotation eller opioidskit. Dette må ikke forveksles med ækvivalnetisk dosisforhold, idet formålet med en opioidrotation eller et opioidskit er at opnå en bedre analgetisk virkning og/eller færre bivirkninger.

De undersøgelser, IRF refererer til, er mere specifikt:

- Kalso & Vainio [14]: Konvertering mellem intravenøs og peroral opløsning. Ikke relevant for dosisforholdet mellem depotoxycodon og depotmorfin tabletter.
- Heiskanen & Kalso [15]: Formål var at undersøge farmakokinetikken på 25 patienter, morfin vs. oxycodon. Titring kun mulig ved en dosis af hvert opioid (20 mg oxycodon og 30 mg morfin). Alt for kort tid til at vurdere dosisforhold ved opioidskit (3 - 6 dage). Forfatterne angiver desuden, at det kliniske perorale dosisforhold er 1:2 for oxycodon: morfin.

- Bruera *et al* [16]: Benyttede peroralt dosisforhold 1:1,5 for oxycodon:morfin initialt på grund af begrænset fysisk tilgængelighed af ækvianalgetisk sammenlignelige styrker. Forfatteren anbefaler ligeledes fortsat anvendelse af forhold 1:2 for peroralt oxycodon:morfin.
- Mucci-LoRusso *et al* [17]: Benyttede dosisforhold 1:1,5 for peroralt oxycodon:morfin initialt på grund af manglende fysisk tilgængelighed af ækvianalgetisk sammenlignelige styrker. Forfatterne refererer selv til peroralt dosisforhold 1:2 for oxycodon:morfin.

Ingen af de af IRF refererede undersøgelser havde således til formål at bestemme det ækvianalgetiske dosisforhold mellem peroralt oxycodon og morfin. Resultaterne fra de ovenstående af IRF benyttede undersøgelser kan højst være hypotesegenerende og er dermed ikke på nogen måde evidensbaserede i forhold til at fastlægge det eksakte ækvianalgetiske dosisforhold mellem morfin og oxycodon. Flere af undersøgelserne havde derimod til hensigt at undersøge eventuel bedre smertelindring med oxycodon, da dosis af morfin ikke kunne øges tilstrækkeligt på grund af bivirkninger. Derudover er der ikke på baggrund af de nævnte referencer videnskabeligt grundlag for at hævde, at det perorale dosisforhold er 1:1,5 - tværtimod ville det være mere korrekt at anvende et dosisforhold på 1:2.

Der er imidlertid publiceret to undersøgelser, der specifikt havde til formål at undersøge det ækvianalgetiske perorale dosisforhold for oxycodon:morfin:

- ✓ Curtis *et al* [7]: Primære formål var at finde den ækvianalgetiske dosis ved peroral indgivelse. Patienterne var opioidnaive, hvilket betyder, at der i denne undersøgelse ikke var risiko for toleranceudvikling. Forholdet mellem oxycodon og morfin blev vist til 1:1,8 med hensyn til "total effect" og 1:2,1 med hensyn til "peak effect".
- ✓ Kaiko *et al* [6]: Primære formål var at finde relativ ækvipotens ved peroral indgivelse. Patienterne var opioidnaive. Oralt oxycodon var 2,2 gange mere potent med hensyn til "peak effect" og 1,8 gange mere potent med hensyn til "total effect".

Samlet viser disse undersøgelser, som specifikt havde til formål at vurdere ækvianalgetisk dosis, at det perorale dosisforhold for oxycodon:morfin er 1:2.

Det perorale dosisforhold 1:2 for oxycodon:morfin er ligeledes det dosisforhold, som anvendes i klinisk praksis. I andre lande, herunder bl.a. Sverige, fremgår det perorale dosisforhold 1:2 for oxycodon:morfin ligeledes af det myndighedsgodkendte produktresumé.

Sammenfattende er det således uvidenskabeligt for Medicintilskudsnævnet at anvende et peroralt dosisforhold mellem oxycodon og morfin på 1:1,5, hvilket også på dette punkt gør Medicintilskudsnævnets indstilling fejlbehæftet.

Særligt om prissænkning for OxyContin & OxyNorm

Som nævnt har Norpharma A/S, ud fra en samlet vurdering af de forhold, som er anført i nærværende høringssvar inklusive bilag, sænket behandlingsprisen pr. 16. april 2012 på såvel OxyContin depottabletter som OxyNorm kapsler til et prisniveau. Det betyder, at der, selv ud fra en vurdering udelukkende af behandlingspris, ikke længere er grundlag for at fratage generelt tilskud for lægemidler med oxycodon som indholdsstof (Bilag 1).

Særligt om Targin

Targin er det eneste opioid, der ligeledes modvirker opioidinduceret obstipation, og adskiller sig derfor markant fra konventionelle opioider [1-3]. Siden juli 2011 har Targin haft generelt, klausuleret tilskud til patienter med stærke opioidkrævende smerter, som samtidig har opioidinduceret obstipation. Det må antages, at den nuværende klausul virker efter hensigten, da antal patienter i behandling er på et meget begrænset niveau. Dette må betyde, at det er den korrekte patientgruppe, der kommer i behandling med Targin.

Såfremt opioidinduceret obstipation ikke forebygges, kan det medføre store ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet. En ny opgørelse fra Hillerød Hospital foretaget af Medicinsporet i Patientsikkert Sygehus viser, at opioidinduceret obstipation er blandt de 10 hyppigste årsager til genindlæggelser og er den hyppigste skadevolder på patienter. I 2010 blev 140 patienter således genindlagt på grund af opioidinduceret obstipation på Hillerød Hospital, hvilket vurderes at have kostet sundhedsvæsenet ca. 2 millioner kroner i direkte udgifter [9]. Genindlæggelserne fandt sted på trods af, at hospitalspersonalet gentagne gange har været undervist i udskrivning af profylaktisk laksantia for at forebygge opioidinduceret obstipation.

Hillerød Hospitals optageområde udgør 5,6 %⁹ af den danske befolkning, og de samlede, danske udgifter til opioidinduceret obstipation udgør derfor en betydelig udgift for sundhedsvæsenet. Disse udgifter kunne være blevet reduceret i meget betydeligt omfang, hvis patienter med risiko for alvorlig opioidinduceret obstipation havde været i behandling med Targin i stedet for konventionelle opioider. Foruden den analgetiske effekt modvirker Targin således opioidinduceret obstipation, hvilket bevirker, at 84 % af Targinbehandlede patienter ikke har brug for laksantia [10].

Medicintilskudsnævnet indstiller, at Targin ikke skal beholde generelt klausuleret tilskud, *"da den behandlingsmæssige værdi ikke står mål med prisen"* (indstillingen, s. 11). Nye sundhedsøkonomiske analyser dokumenterer imidlertid, at dette ikke er korrekt, og at den nuværende tilskudsklausul for Targin er økonomisk rationel for sundhedsvæsenet [11;13].

Targins effekt i den kliniske hverdag dokumenteres i en ny stor undersøgelse med 7.836 smertepatienter, som led af stærke opioidfølsomme smerter. Undersøgelsen viser både en

⁹ Hillerød hospitals optageområde er på 310.000 personer (www.Hillerodhospital.dk), hvilket udgør 5,6 % af Danmarks befolkning på 5.535.000 (Danmarks statistik, 1. januar 2010).

markant forbedret livskvalitet samt signifikant mindre kvalme, abdominale smerter og svimmelhed, sammenlignet med tidligere konventionel opioidbehandling [11].

I tillæg til de nævnte undersøgelser viser to sundhedsøkonomiske analyser af Targin, at anvendelse af Targin er økonomisk rationel i forhold til anvendelse af konventionel opioidbehandling.

Den første undersøgelse, der blev henvist til i Norpharma A/S' redegørelse dateret 12. september 2011 til Medicintilskudsnævnet (Bilag 2), forløb over 12 måneder og inkluderede 1.013 patienter med kroniske rygsmerter. Undersøgelsen viste, at Targin gav bedre behandlingsresultater, hvad angik såvel smerteintensitet, daglig livskvalitet som tarmfunktion. Targin behandlingen var ydermere forbundet med lavere omkostninger, både hvad angik direkte og indirekte omkostninger. Targin er, sammenlignet med konventionelle stærke opioider, mere omkostningseffektiv og muliggør en besparelse på ca. 370 euro per patient i løbet af første år [12].

En nyligt publiceret engelsk sundhedsøkonomisk analyse konkluderer ligeledes, at Targin er et rationelt økonomisk behandlingsalternativ til behandling af moderate til stærke non-maligne smerter. Analysen er lavet på baggrund af SF-36 data konverteret til EQ-5D værdier registreret som en del af en af de kliniske randomiserede fase-III undersøgelser, der ligger til grund for registreringen af Targin.

Resultaterne viser, at Targin er omkostningseffektivt på grund af højere livskvalitet hos patienterne i behandling med Targin. Dette til trods for en signifikant højere tabletpriis i England i forhold til OxyContin depottabletter. Selv når sensitivitetsanalysen udfordres, er Targin stadig omkostningsbesparende (cost dominant) i mange scenarier og i alle scenarier med en ICER¹⁰ på et niveau under, hvad der normalt accepteres af NICE [13].

Targin er på baggrund af ovenstående et økonomisk rationelt behandlingsalternativ til patienter, der lider af opioidinduceret obstipation.

Medicintilskudsnævnet anfører imidlertid som nævnt, at den behandlingsmæssige værdi ikke står mål med prisen. Baseret på den foreliggende dokumentation, udgør denne påstand en alvorlig fejl fra Medicintilskudsnævnets side. Tværtimod er alle betingelser for, at Targin kan beholde generelt klausuleret tilskud opfyldt.

Det skal i den forbindelse understreges, at der ikke er grundlag for at fratage Targin generelt klausuleret tilskud under henvisning til, at de pågældende patienter kan søge om enkelttilskud, da dette i praksis vil medføre, at en betydelig del af de relevante patienter dermed ikke vil få den mest hensigtsmæssige behandling, både rent lægefagligt og set fra et sundhedsøkonomisk perspektiv.

¹⁰ 'Incremental Cost-Effectiveness Ratio'

Buprenorphin depotplaster (Norspan depotplaster)

Norspan bør beholde generelt tilskud for alle styrker (5, 10 og 20 mikrogram/t), da:

- Buprenorphin depotplaster i styrken 5 µg/time svarer til så lav en morfindosis, at dette ikke findes som oral depotformulering
- Det er det opioid, der kan dosistitreres mest skånsomt, hvorfor der ikke findes behandlingsalternativer
- Det er det eneste opioid, der kan døgndoseres så lavt
- Det er veltolereret også hos den ældre smertepatient
- Norspan depotplaster er det eneste smertepaster der har en virkningsvarighed på 7 dage

Norspan depotplaster anvendes primært til den ældre patient, der lider af moderate non-maligne smerter (indstillingen, s.13).

Norspan depotplaster er det opioid, hvor patienterne kan dosistitreres mest skånsomt og samtidig opnå en døgndækkende smertelindring. Dette er en særlig vigtig egenskab i forbindelse med smertebehandlingen af den ældre patient, hvor langsom optitrering¹¹ af smertebehandlingen er essentiel [18-21]. Dette alment accepterede behandlingsprincip minimerer risikoen for bivirkninger. Derfor anvendes dette behandlingsprincip i daglig klinisk praksis på geriatiske afdelinger i Danmark[8].

Norspan depotplasters skånsomme døgndækkende dosistitrering er vanskelig at opnå ved peroral opioidbehandling. En egenskab, som også Medicintilskudsnævnet anerkender, idet nævnet bemærker, at *"buprenorfin depotplastre i styrken 5 µg/time svarer til så lav en morfindosis, at dette ikke findes som oral depotformulering"* (indstillingen, s. 14).

Det er ligeledes vigtigt at bemærke, at den skånsomme døgndækkende dosistitrering, som muliggøres ved brug af Norspan depotplaster, ej heller er mulig ved en transdermal fentanylbehandling.

Transdermal fentanylbehandling giver alene mulighed for dosistitrering i intervaller svarende til mindst 30 mg morfin per døgn. I modsætning hertil giver Norspan depotplaster mulighed for døgndækkende dosisintervaller svarende til 5-10 mg morfin per døgn for alle doseringer, og dermed sikrer Norspan depotplaster mulighed for individuel dosisjustering til den enkelte patient (jf. tabel 1).

Udover muligheden for langsom titrering, er Norspan depotplaster, den eneste depotformulering, der giver 7 dages kontinuerlig smertebehandling.

¹¹ 'Start low, go slow'-princippet

Tabel 1. Mulige ækvipotente transdermale buprenorphin (Norspan[®]/Transtec[®]) og transdermale fentanyl doser (www.IRF.dk/dosisberegner)

Transdermale buprenorphin Norspan/Transtec styrker, mikrogram/t	Ækvipotente transdermale fentanyl styrker, mikrogram/t
5	-
10	-
15 (10 +5)	-
20	12
25 (20 + 5)	-
30 (20 + 10)	-
35	-
40 (20 + 20)	25
45 (35 + 10)	-
52,5	-
55 (35+ 20)	-
57,5 (52,5 + 5)	37 (25 + 12)
62,5 (52,5 +10)	-
70	-
75 (70 + 5)	-
80 (70 + 10)	50
90 (70 + 20)	-
105 (70 + 35)	62 (50 + 12)
122,5 (70 + 52,5)	75
140 (70 + 70)	87 (75 + 12)
-	100
-	Osv.

På baggrund af det alment accepterede behandlingsprincip om ”start low, go slow”, som underbygges af ovenstående forhold, bør alle styrker af Norspan depotplaster (5, 10 & 20 mikrogram/t) beholde generelt tilskud.

Konklusion

En lang række videnskabelige undersøgelser viser, at nuværende tilskudsstatus for alle oxycodonholdige lægemidler (OxyContin, OxyNorm og Targin), såvel behandlingsmæssigt som i bredere, sundhedsøkonomisk sammenhæng, er rationel for det danske sundhedsvæsen.

Norspan er det eneste opioid, der kan doseres tilstrækkelig skånsomt, hvilket navnlig er vigtigt i forhold til ældre patienter. Norspan depotplaster bør derfor beholde nuværende tilskudsstatus i alle styrker (5, 10 & 20 mikrogram/t).

I lyset af den prissænkning, som Norpharma A/S gennemfører for OxyContin og OxyNorm - er der hverken økonomisk, samfundsmæssig eller etisk belæg for at fjerne tilskuddet til oxycodonholdige lægemidler.

Norpharma A/S opfordrer derfor Sundhedsstyrelsen til at forholde sig til de anførte argumenter - som baserer sig på de nyeste, videnskabelige undersøgelser samt de senest opdaterede tal - således at danske smertepatienter også fremover har mulighed for at blive behandlet med et bredt udvalg af tilskudsberettigede, stærke smertestillende lægemidler.

Litteraturliste

- [1] Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009.
- [2] Smith K, Hopp M, Mundin G, Bond S, Bailey P, Woodward J, Palaniappan K, Church A, Limb M, Connor A. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:427-439.
- [3] Jeong ID, Camilleri M, Shin A, Iturrino J, Boldingh A, Busciglio I, Burton D, Ryks M, Rhoten D, Zinsmeister AR. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
- [4] Christensen R. Survival on Morphine CR versus Oxycodone CR in opioid-naïve patient suffering of non-malign pain. - 2012.
- [5] Orthopaedic Surgery Department. Cost savings in postoperative opioid pain management. 2012.
- [6] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:52-61.
- [7] Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:425-429.

- [8] Geriatriisk Afdeling G ÅU. Generelle patientforløbs-dokumenter > 7. Vurdering og planlægning > 5.1. Smertevurdering og behandling. 2012.
- [9] Madsen T. Farmakonomer understøtter målrettet indsats mod lægemiddelinduceret obstipation. Region H, 2012.
- [10] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.
- [11] Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1377-1387.
- [12] Rychlik R. Targin. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2010;156-158.
- [13] Dunlop W, Uhl R, Khan I, Taylor A, Barton G. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis. *J Med Econ* 2012.
- [14] Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-646.
- [15] Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73:37-45.

- [16] Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3222-3229.
- [17] Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998;2:239-249.
- [18] Eriksen J, Sjøgren P, Jensen N-H. *Praktisk Klinisk Smerte Behandling - Smerter ved cancer og langvarige/kroniske non-maligne tilstande* 2012.
- [19] Jensen TS, Dahl J, Arendt-Nielsen L. *Smerter - En lærebog* 2012.
- [20] Brabant T, Stichtenoth D. Pharmacological treatment of osteoarthritis in the elderly. *Z Rheumatol* 2005;64:467-472.
- [21] Laufenberg-Feldmann R, Jage J. Acute pain management in the elderly - Pharmaceuticals and psychosocial approaches. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;46:354-362.
- [22] Rapport fra Lægemiddelstyrelsen af 24. august 2010 - Brugen af og udgiften til stærke smertestillende midler er stigende.

Bilagsoversigt vedrørende revurdering af tilskudsstatus for opioider (ATC gruppe N02A)

Bilag 1: Prisfastsættelse (fortroligt).

Bilag 2: Norpharma A/S' dokument til Medicintilskudsnævnet dateret d. 12. september 2011.

Bilag 3: Norpharma A/S' dokument til IRF i forbindelse med opdatering af Den Nationale Rekommandationsliste.

Bilag 4: Survival on Morphine CR versus Oxycodone CR in opioid-naïve patients suffering from non-malign pain, 2012.

Bilag 5: Poster fra post-operativ afdeling (fortroligt).

Bilag 6: Health Economic Analysis of Oxycodone versus Morphine, 2011 (fortroligt).

**Bilag 2 - Norpharma AS dokument til Medicintilskudsnævnet dateret d. 12.
september 2011.**

Lægemiddelstyrelsen
Medicintilskudsnævn
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att: Elisabeth Thomsen/Ulla Kirkegaard Madsen

Hørsholm den 12. september 2011

Materiale vedrørende revurdering af tilskudsstatus for opioider (ATC-gruppe N02A)

I forbindelse med Medicintilskudsnævnets revurdering af tilskudsstatus for opioider (ATC-gruppe N02A) ønsker norpharma a/s, at dette dokument, som inkluderer oxycodon/naloxon (Targin depottabletter), buprenorphin (Norspan depotplaster) og oxycodon (OxyContin depottabletter, OxyNorm kapsler m.v), indgår i Nævnets vurdering.

Overordnet indhold i dokumentet er:

Smertepatienter bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, da:.

- Det vil koste det danske samfund mindst 21 mio. DKK mere om måneden at behandle patienter med depot morfin sammenlignet med depot oxycodon præparater.
- Udgifter til den medicinske behandling af smertepatienter udgør i midlertidig en meget begrænset del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske udgifter til smertebehandlingen.
- Farmakologisk er der forskel på opioider, hvilket gør, at effekt og bivirkningsprofil er uforudsigelig for den enkelte patient og fra patient til patient. Derfor kan alle patienter ikke behandles med samme opioid præparater og opnå den ønskede /optimale smertestillende effekt.
- Smertepatienter bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, for at sikre bedst mulig individuel behandling.

Targin bør bibeholde generelt klausuleret tilskud til *"Patienter med stærke opioidkrævende smerter, som samtidig har opioidinduceret obstipation"*, da:

- Patientgruppen i klausulen er let identificerbar i klinikken, hvilket sikrer, at kun de patienter, der har behov for Targin sættes i behandling hermed.
- Targin er et rationelt behandlingsalternativ til denne patientgruppe.
- Targin er det eneste opioid, der modvirker opioid induceret obstipation.
- Samtidig behandling med laksantia er kun nødvendig hos få patienter i Targin behandling.
- Targin skønnes at have et lavt misbrugspotentiale.

Norspan depotplaster bør bibeholde generelt tilskud, da:

- Det er det eneste opioidpræparat, der kan døgndoseres så lavt.
- Det er det eneste lægemiddel, der har en 7 døgns kontinuerlig smertelindring.
- Farmakokinetikken ikke ændres hos den ældre patient eller patienten med nyreinsufficiens.
- Det er veltolereret også hos den ældre smertepatient.

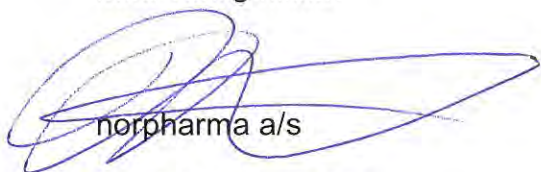
Oxycodon (OxyContin, OxyNorm) bør bibeholde generelt tilskud, da:

- Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertetyper i modsætning til morfin.
- Oxycodon har en forudsigelig analgetisk effekt med minimal intra- og intervariabilitet i forhold til morfin, hvilket øger sandsynligheden for korrekt dosering i den enkelte patient.
- Oxycodon giver hurtigere smertestillende effekt, færre bivirkninger og hurtigere mobilisering efter eksempelvis operative indgreb i forhold til morfin.
- Anvendelsen af oxycodon ifølge Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyser primært er i de laveste doser af små pakningsstørrelser, dvs. korte behandlingsforløb som følge af post-operative indgreb.

norpharma a/s beder om, at reference 11 samt afsnit om Targins misbrugspotentiale holdes fortroligt.

Såfremt der er spørgsmål, er I naturligvis velkomne til at kontakte os.

Med venlig hilsen



norpharma a/s

Dorthe Tvinnemose

D.V.M.

Medicinsk chef

2970 Hørsholm

Tlf.: (+45) 45 17 48 00

Fax: (+45) 45 17 48 29

Indhold

Behandling af smerter med stærke opioider.....	2
Medicinudgifter i et samfundsøkonomisk perspektiv?	2
Kan alle patienter behandles med samme opioid?	3
Hvad koster en opioidrotation	3
Sundhedsøkonomiske omkostninger ved morfin frem for oxycodon behandling	4
Patient etiske betragtninger	5
Oxycodon/Naloxon	6
Targin - forebygger opioidinduceret obstipation	6
Targin - analgetisk effekt	7
Targin - klinisk erfaring.....	7
Targin - et sundhedsøkonomisk rationelt alternativ	8
Targin – forventet lavt misbrugspotentiale	8
Opioidinduceret obstipation - effekt af supplerende lakserende behandling	9
Opioidinduceret obstipation - påvirker både smertebehandling og livskvalitet	10
Opioidinduceret obstipation - sundhedsomkostninger.....	10
Norspan depotplaster (buprenorfin)	11
Buprenorfin – kliniske egenskaber	11
Buprenorfin til den aldrende patient med vedvarende smerter	13
Oxycodon	16
Bivirkninger	16
Metabolitter.....	17
Farmakodynamiske forskelle på oxycodon og morfin.....	17
Biotilgængelighed – per oral.....	18
Halveringstid, indsættende effekt og virkningsvarighed	18
Klinisk evidens ved brug af oxycodon	20
Generelt ved cancerrelateret smerte	20
Oxycodon ved cancerrelateret smerte	20
Postoperative smerter	21
Oxycodon ved postoperative smerter	21
Vedvarende smerter, herunder neurogene smerter	23
Litteraturliste	24

Behandling af smerter med stærke opioider

Konklusioner:

- Det vil koste det danske samfund mindst 21 mio. DKK mere om måneden at behandle patienter med depot morfin sammenlignet med depot oxycodon præparater.
- Udgifter til den medicinske behandling af smertepatienter udgør i midlertidig en meget begrænset del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske udgifter til smertebehandlingen.
- Farmakologisk er der forskel på opioider, hvilket gør, at effekt og bivirkningsprofil er uforudsigelig for den enkelte patient og fra patient til patient. Derfor kan alle patienter ikke behandles med samme opioid præparat og opnå den ønskede /optimale smertestillende effekt.
- Smertepatienter bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, for at sikre bedst mulig individuel behandling.

Medicinudgifter i et samfundsøkonomisk perspektiv?

Mere end 800.000 mennesker i Danmark, svarende til hver 5. dansker, plages af kroniske smerter, hvilket udgør en anseelig økonomisk byrde for det danske samfund og medfører meget store menneskelige omkostninger for patienter med kroniske smerter [1;2].

Samfundets udgifter til kroniske smertepatienter, har indtil nu været sparsomt undersøgt. I en ny svensk registerundersøgelse af 840.000 patienter med en diagnose relateret til kroniske smerter (DRCP), har smertespecialister og sundhedsøkonomer for første gang undersøgt de samfundsmæssige omkostninger relateret til patienter med langvarige smerter. SBU (Den Svenske Stats Institut for Medicinsk Teknologivurdering) har tidligere estimeret, at det svenske samfunds årlige omkostninger til kroniske smertepatienter var knap 90 milliarder SEK. Den nyeste undersøgelse viser dog, at dette tal er voldsomt underestimeret og, at udgifterne nærmere løber op i 300 mia. SEK årligt (svarende til 1% af Sveriges BNP). Af de 300 mia. SEK går over halvdelen (59%) af beløbet til indirekte omkostninger som sygefravær og førtidspension, efterfulgt af direkte omkostninger til lægebesøg (35%). Mindre end 1% går til ordination af smertestillende medicin [1]. Det bekræftes af flere andre uafhængige undersøgelser, at medicinudgifterne til behandling af patienter med kroniske smerter udgør en meget lille del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske omkostninger [2] [3].

Udgifter til den medicinske behandling af smertepatienter udgør en meget begrænset del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske udgifter.

Kan alle patienter behandles med samme opioid?

Opioiderne udøver deres effekt via opioidreceptorer i såvel centralnervesystemet som i det perifere væv. Opioidreceptorerne i nerveenderne aktiveres, når opioiderne binder hertil, og derved igangsættes en række kaskader (f.eks. blokeres frigivelsen af en række forskellige smerte-neurotransmittere). De forskellige opioiders affinitet til de forskellige opioidreceptorer varierer markant, ligesom graden af aktivering af de forskellige cellulære kaskader veksler mellem opioiderne, når opioidet bindes til opioidreceptorerne. Forskellen i både affinitet og det indre cellerespons er relateret til de enkelte opioiders analgetiske såvel som uønskede effekter i kraft af hhv. smertelindring og bivirkninger hos den enkelte patient [4].

Opioidernes forskellige farmakokinetiske, farmakodynamiske såvel som farmakogenetiske egenskaber har betydning for det enkelte opioids kliniske effekt hos den enkelte patient. Et opioid kan have analgetisk effekt hos visse patienter, mens det i andre patienter med samme diagnose, kan medføre helt anderledes smertestillende respons. Udover variationen mellem individer, kan den effektive smertestillende dosis af et opioid også variere betydeligt mellem patienterne. Derfor må smertepatienter ofte rotere fra den initiale opioidbehandling til en anden, før de opnår tilfredsstillende smertelindring og acceptable bivirkninger [5;6]. Et netop publiceret Cochrane review bekræfter, at der ikke findes et enkelt analgetikum, der kan smertedække alle patienter [7].

Særligt den individuelle receptorprofil, som er genetisk bestemt hos den enkelte patient, menes at have betydning for den analgetiske effekt såvel som for graden af bivirkninger ved den enkelte opioidbehandling [8].

Den kliniske praksis bekræfter ligeledes, at der er forskel på alle opioider, idet effekt og bivirkningsprofil er uforudsigelig for den enkelte patient. Derfor kræver det ofte, at flere lægemidler skal prøves, før patienterne bliver indstillet på den for dem rette behandling, der giver maksimal smertestillende effekt med færrest mulige bivirkninger [6;7]

Udover, at det koster samfundet mange penge at behandle smertepatienter, er det tillige en tidskrævende opgave for klinikerne at varetage, da det er vanskeligt at forudsige effekt af smertebehandlingen og graden af bivirkninger hos den enkelte patient.

Farmakologisk er der forskel på opioider, hvilket gør, at effekt og bivirkningsprofil er forskellig fra patient til patient i klinisk praksis.

Hvad koster en opioidrotation

Opioidrotation, skift fra et opioid til et andet, er en kompleks opgave, der ikke lader sig gøre ved et enkelt besøg hos lægen. Processen med at få patienten roteret fra et opioid til et andet, kræver ofte en længerevarende plan, der skal justeres undervejs, ofte med store menneskelige og økonomiske omkostninger til følge. Oftest er det påkrævet, at opioidrotation varetages af en smertelæge. De mange besøg, som er et resultat af det

vanskelige i at finde netop det rigtige opioid til den individuelle patient, hos speciallæge og/eller egen læge, er en del af forklaringen på, hvorfor de årlige udgifter til lægebesøg i Sverige når op over 100 mia. SEK. [1].

Talrige undersøgelser understreger, at der er forskel på, hvor hyppigt smertepatienter er tvunget til at opioidrottere, afhængigt af hvilket opioid, de er startet på [1]. En registerundersøgelse med godt 63.000 patienter viser, at hvis patienter startes i behandling med langtidsvirkende morfin, er risikoen for, at patienten må opioidrottere i løbet af behandlingstiden på grund af manglende effekt eller bivirkninger, 19% højere, end hvis patienten startes i behandling med langtidsvirkende oxycodon (OxyContin) [9]. Undersøgelsen konkluderer, at en opioid rotation koster 7.213 SEK. Det understreges, at direkte ikke-medicinske udgifter samt indirekte udgifter er ekskluderet fra analysen.

En retrospektiv undersøgelse over 6 måneder med patienter med non-maligne smerter viste, at patienter i behandling med langtidsvirkende oxycodon havde 64% lavere risiko for opioidrotation, sammenlignet med patienter som blev behandlet med langtidsvirkende morfin. Denne undersøgelse viste ligeledes, at det var forbundet med signifikant højere sundhedsmkostninger for de patienter, som måtte opioidrottere sammenlignet med dem, som ikke var tvunget til at opioidrottere [10].

Opioidrotation er ressourcekrævende for behandlere, og derfor kan færre opioidrotationer give samfundsøkonomiske besparelser.

Sundhedsøkonomiske omkostninger ved morfin frem for oxycodon behandling

I ovennævnte registerundersøgelse opgøres ligeledes direkte udgifter til behandling af ikke-maligne kroniske smertepatienter i henholdsvis depot morfin og depot oxycodon (OxyContin).

Fra et samfundsøkonomisk perspektiv betyder det, at oxycodon depot præparater kan koste 12,25-22,40 SEK (10,18-18,66 DKK, kurs september 2011) mere pr. dag end depot morfin for at være omkostningsneutralt sammenlignet med morfin. De svenske medicinudgifter er sammenlignelige med priserne i Danmark. Årsagen til denne forskel er signifikant længere hospitalsindlæggelse samt flere konsultationer hos egen læge eller smertespecialist for morfin depot behandlede patienter sammenlignet med oxycodon depot behandling (tabel 7 [9]).

Den direkte sundhedsøkonomiske konsekvens ved at fjerne det generelle tilskud til OxyContin i Danmark, således at patienter i behandling med oxycodon skal roteres til morfin behandling, kan dermed beregnes. Hvis danske patienter skal roteres fra OxyContin til depot morfin, vil det medføre en meromkostning for det danske sundhedsvæsen.

Ifølge Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyse publiceret juli 2010 var der 69.315 patienter i oxycodon behandling i 2009. Skal disse patienter roteres til morfin bliver den reelle

omkostning for det danske sundhedsvæsen på mindst 21.168.801 DKK om måneden (69.315 patienter x 10,18 kr. x 30 dage) og højst 38.802.537 DKK om måneden (69.315 patienter x 18,66 kr. x 30 dage).

Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyse, der estimerer et årligt besparelspotentiale på 150 mio. DKK (svarende til 12,5 mio. DKK om måneden), medtager kun forskel i tabletpriser, men ikke forskel i forbrug af sundhedsydelser. Medtages merforbrug af sundhedsydelser vil der ikke være en økonomisk gevinst, men derimod en yderligere udgift på mindst 21 mio. DKK om måneden.

Den reelle samfundsøkonomiske konsekvensanalyse bør inkludere alle relevante omkostninger, herunder også overførselsindkomster, inden der kan tages stilling til eventuel ændring af tilskudsstatus for lægemidlerne i N02A. Det sikres således, at omlægning af tilskudsstatus for opioiderne bliver samfundsøkonomisk rationelt.

Det vil koste det danske samfund mindst 21 mio. DKK mere om måneden at behandle patienter med depot morfin sammenlignet med depot oxycodon præparater.

Patient etiske betragtninger

Kroniske smertepatienter er en yderst sårbar patientgruppe, der ofte lever deres liv i et kronisk smertehelvede, hvor de risikerer at miste deres job, familie og ikke mindst lysten til at leve. Smertepatienter kan i dag ved at konsultere deres læge, blive behandlet med en række forskellige stærke smertestillende lægemidler uden at skulle tænke på, om det påvirker deres økonomi væsentligt. Disse patienter bør ikke fremover blive pålagt at skulle afgøre, om de har råd til at betale for andre lægemidler end lige netop det billigste stærke smertestillende lægemiddel.

Mere end hver 5. smertepatient mister deres job som følge af deres sygdom, hvilket gør smertepatienter til en økonomisk belastet patientgruppe [11]. Fjernes tilskud til depoterede opioider, risikerer man at stå med en patientgruppe, der ikke har råd til at få behandlet deres smerter. Få patienter ville have råd til at lægge f.eks. 200 kr. ud, mens en tilskudsansøgning om individuelt tilskud behandles. Intet menneske bør lide i smerter, fordi en enkelttilskudsansøgning, skal behandles. En økonomisk forskel på få kroner på medicin, bør ikke stå i vejen herfor.

Det skønnes, at op til 30% af patienter ikke har effekt eller har intolerable bivirkninger ved brug af morfin [12;13]. Samme andel kan ligeledes skønnes at være gældende for øvrige opioide lægemidler, hvorfor tilgang til en bred vifte af tilskudsberettigede opioider er nødvendig.

Smertepatienterne bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, for at sikre den enkelte patient bedst mulig individuel behandling.

Oxycodon/Naloxon

Targin (oxycodon/naloxon) er godkendt til behandling af patienter med stærke smerter, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioidanalgetika. Opioidantagonisten naloxon modvirker opioidinduceret obstipation, idet oxycodons obstiperende virkning på opioidreceptorerne lokalt i mavetarm-kanalen blokeres.

Denne indikation er unik for Targin.

Targin bør bibeholde generelt klausuleret tilskud til *"Patienter med stærke opioidkrævende smerter, som samtidig har opioidinduceret obstipation"*, fordi:

- Patientgruppen i klausulen er let identificerbar i klinikken, hvilket sikrer, at kun de patienter, der har behov for Targin sættes i behandling.
- Targin er et rationelt behandlingsalternativ til denne patientgruppe.
- Targin er det eneste opioid, der modvirker opioid induceret obstipation.
- Samtidig behandling med laksantia kun er nødvendig hos få patienter i Targin behandling.
- Targin skønnes at have et lavt misbrugspotentiale.

Targin - forebygger opioidinduceret obstipation

Targin giver en såvel statistisk signifikant som klinisk relevant reduktion af opioidinduceret obstipation sammenlignet med oxycodon depottabletter (OxyContin). Forbedringen af mave-tarm funktionen sker allerede indenfor én uge og forbedres yderligere over tid [14;15]. Targin påfører således patienterne signifikant færre bivirkninger sammenlignet med konventionel opioidbehandling.

Naloxon-komponenten i Targin forebygger den opioidinducerede obstipation og er ellers inaktiv på grund af elimination via first pass metabolisme i leveren. Naloxon blokerer opioidreceptorerne lokalt i mavetarm-kanalen således, at oxycodon ikke virker obstiperende. Derfor kan op mod 84% af patienter i behandling med Targin opnå en normalisering af mavetarm-funktionen uden brug af laksantia og dermed undgå bivirkninger fra laksantia [16]. Laksantiabehandling forebygger ikke obstipation og er i mange tilfælde ikke en effektiv behandling af opioidinduceret obstipation. Laksantia medfører ydermere en lang række ubehagelige og til tider irreversible bivirkninger for patienterne [17].

Opioidinduceret obstipation er den hyppigst forekommende bivirkning ved opioidbehandling og rammer op mod 81% af alle patienter i behandling med opioider [1]. Modsat øvrige bivirkninger af opioid-behandling, udvikles der ikke tolerans til obstipation. Af samme årsag fremgår det af alle behandlingsvejledninger, i litteraturen samt af Sundhedsstyrelsens cirkulære herom, at alle patienter skal have ordineret laksantia fra første behandlingsdag med konventionelle opioider. Desværre er det langt fra alle

patienter, som lider af opioidinduceret obstipation, der er sufficient behandlede herfor - selv med supplerende behandling med flere forskellige laksantia [1;2].

Targin forebygger opioidinduceret obstipation, og dermed kan behandling med laksantia undgås hos op mod 84% af patienterne.

Targin - analgetisk effekt

Targin har samme analgetiske effekt som oxycodon depottabletter (OxyContin) [18] og har dermed analgetisk effekt via κ - og μ -opioidreceptorer i centralnervesystemet og i de perifere væv. Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertetyper (nociceptive, neurogene og viscerale) [19].

Biotilgængeligheden af oxycodon og naloxon er grunden til Targins forudsigelige analgetiske effekt.

Targin (oxycodon/naloxon)	Biotilgængelighed
Oxycodon	60-87%
Naloxon	højest 3%

Oxycodons høje biotilgængelighed på 60-87% medfører en forudsigelig analgetisk effekt, med minimal intra- og intervariabilitet [20]. Dette er ikke gældende for eksempelvis morfin, hvis biotilgængelighed er 20-40% [21].

Administreret oralt undergår naloxon en omfattende first-pass metabolisme (minimum 97%), hvorfor den systemiske biotilgængelighed er ubetydelig. Dermed udøves naloxons antagonistiske effekt udelukkende lokalt i mavetarm-kanalen, og den analgetiske effekt af oxycodon påvirkes således ikke.

Targin har samme analgetiske effekt som oxycodon depottabletter (OxyContin). Oralt administreret naloxon i Targin påvirker ikke den analgetiske effekt.

Targin - klinisk erfaring

De kliniske fordele af Targin vises i to randomiserede dobbeltblindet fase III undersøgelser over 12 måneder. Undersøgelserne dokumenterer, at ved at omstille patienterne til behandling med Targin, blev deres mave-tarmfunktion normaliseret (målt på den validerede skala Bowel Function Index (BFI) [22]), ligesom forbruget af laksantia blev markant reduceret [23;24]. I langtidsbehandling med Targin kunne 84% af patienterne klare sig helt uden brug af laksantia. De resterende 16% af patienterne havde behov for lakserende behandling (8,7% af disse var i regelmæssig lakserende behandling og knap 8% p.n. behandling). Det er uvist, om disse 8,7% var obstiperede af anden årsag end opioidinduceret obstipation inden behandlingen med Targin blev initieret [25]. Dette er imidlertid ikke usandsynligt, da 10-20% af befolkningen lider af idiopatisk obstipation [26;27].

En eksplorativ undersøgelse har belyst, hvorvidt patienter med moderate til stærke cancersmerter oplever færre gastrointestinale bivirkninger i behandling med Targin. Der blev målt på BSFS (Bristol Stool Form Scale), BFI (Bowel Function Index) og PGIC (Patient Global Impression of Change). Targin gav klinisk signifikant forbedring på alle målepunkter sammenlignet med oxycodon-behandlede patienter [23].

Et stort observationsstudie med 7.836 patienter med stærke smerter i behandling med Targin dokumenterer ligeledes effekt af Targin i den kliniske hverdag. Resultaterne viser både en markant forbedret livskvalitet samtidig med signifikant mindre kvalme, abdominale smerter og svimmelhed [28]. For patienter i tidligere behandling med fentanyl plaster (n=563) er der ved skift til Targin ligeledes vist bedre smertedækning og signifikant færre mave-tarm relaterede gener, som kvalme, svimmelhed og nedsat appetit [29].

Targin er det eneste opioid, hvor der er gennemført randomiserede kliniske undersøgelser med reduktion af opioid induceret obstipation som primært endpoint. Ud fra dokumentation er det derfor rationelt, at Targin bibeholder generelt klausuleret tilskud til patienter med opioid induceret obstipation.

Det er dokumenteret såvel i kliniske undersøgelser som i observationsstudier, at Targin har en gunstigere bivirkningsprofil end konventionelle opioider. I klinikken er normalisering af mavetarm-funktionen påvist at forbedre livskvaliteten og at give færre bivirkninger som kvalme, abdominale smerter og svimmelhed.

Targin - et sundhedsøkonomisk rationelt alternativ

De sundhedsøkonomiske omkostninger ved behandling med Targin sammenlignet med andre stærke opioider er undersøgt i en prospektiv, observationsundersøgelse over 12 måneder med patienter med kroniske rygsmerter (N=1.013). Undersøgelsen viste, at Targin gav bedre resultater, hvad angik såvel smerteintensitet, daglig livskvalitet som tarmfunktion. Targinbehandlingen var ydermere forbundet med lavere omkostninger, både hvad angik direkte og indirekte omkostninger. Targin er sammenlignet med andre stærke opioider mere omkostningseffektiv og muliggør en besparelse på ca. 370 Euro per patient i løbet af 1 år [30].

Targin har veldokumenteret effekt til behandling af stærke smerter og forebygger samtidig opioidinduceret obstipation. Targin er et omkostningseffektivt alternativ til konventionelle opioider.

Targin - forventet lavt misbrugspotentiale

Targin indeholder naloxon hydrochlorid, en opioid receptor antagonist, som blokerer opioidreceptorer.

Oxycodon-naloxon formuleringen består af en dobbelt-polymer matrix udviklet til oral administration, som ikke kan separeres med de nuværende tilgængelige separationsmetoder (f. eks. syre, base, opløsningsmidler, opvarmning).

Targin skønnes at være forbundet med abstinens symptomer, hvis Targin misbruges parentalt eller intranasalt af personer, der er afhængige af opioid receptor agonister, såsom heroin, morfin eller metadon.

Det må derfor forventes, at risikoen for misbrug og ulovlig anvendelse af en kombination af et opioid med en opioid receptor antagonist, som Targin, sandsynligvis er lavere end den risiko, der er forbundet med konventionelle enkeltstof opioider.

Det lavere misbrugspotentiale af et opioid (morfin) agonist/antagonist kombination er tidligere blevet påvist [31]. Der er endnu ikke kliniske undersøgelser med Targin, hvor misbrug har været primært endepunkt, hvorfor der henvises til Targins Risk Management Plan, som er anmeldt til EMEA.

Targin skønnes at have et lavt misbrugspotentiale.

Opioidinduceret obstipation - effekt af supplerende lakserende behandling

Symptom lindrende behandling med lakserende midler er obligatorisk fra opioidbehandlingens start [32-35]. Paradoksalt nok frarådes langtidsbehandling med laksantia generelt [17;32]. Obstipation forårsaget af opioider behandles oftest med flere laksantia samtidigt for at opnå tilstrækkelig effekt. Ud over manglende effekt ses der ofte bivirkninger ved brug af laksantia, herunder udspilet/oppustet mave, diarré, mavesmerter og mavekramper.

Laksantia, som i dag er førstevalg til symptom lindring af opioidinduceret obstipation, behandler ikke den opioidreceptor-medierede mekanisme i mavetarm-kanalen, der fører til mavetarm-dysfunktion [23]. Intet laksantium vil adressere alle elementer af mavetarm-dysfunktionen forårsaget af opioider. Et specifikt laksantium vil typisk enten kun virke på tarmmotilitet eller have en osmotisk effekt [36].

Et Cochraine review over behandling af obstipation hos palliative patienter viste, at alle laksativa havde begrænset effekt. Forfatterne konkluderede, at behandling af obstipation hos palliative patienter er baseret på utilstrækkelig dokumentation [37].

Laksantia adresserer ikke opioidinduceret obstipation og dokumentationen af effekten af laksantia vurderes at være utilstrækkelig.

Opioidinduceret obstipation - påvirker både smertebehandling og livskvalitet

Svær opioidinduceret tarmdysfunktion reducerer effekten af smertebehandlingen med 30% [38]. Ydermere medfører opioidinduceret obstipation i sig selv abdominalsmerter. Desuden påvirker opioidinduceret obstipation patienternes dagligdag, aktivitetsniveau og arbejdsevne [39-42]. Patienter med opioidinduceret obstipation har forringet livskvalitet i forhold til patienter uden opioidinduceret obstipation, hvilket er påvist med det sygdomsrelaterede livskvalitetsmål EQ-5D (0,31 vs. 0,65) [43].

Opioidinduceret obstipation - sundhedsomkostninger

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) angiver, at omkostninger til laksantia er 3-8 kr. pr. dag [44]. Hertil skal lægges omkostninger i form af øget ressourceforbrug i sundhedsvæsenet, herunder hyppige kontakter til den praktiserende læge med henblik på ordination af laksantia inkl. titrering af disse samt i svære tilfælde henvisning til speciallæger eller hospitalsindlæggelser [39-42;45;46]. Derudover kommer diverse håndkøbsmedicin, som ikke registreres, og som kan komplicere den medicinske behandling yderligere.

I Danmark er der endnu ikke udarbejdet analyser af omkostninger til behandling af opioidinduceret obstipation, men undersøgelser fra bl.a. Tyskland viser, at omkostningerne til behandling af opioidinduceret obstipation i 2007 udgør 3.346,00-5.179,04 Euro pr. patient per år, svarende til 68,00 -105,00 DKK per dag [47].

En amerikansk analyse på baggrund af 237.447 patienter konkluderer desuden, at den økonomiske byrde fra gastrointestinale bivirkninger ved opioidbehandling er signifikant. Analysen angiver, at reduktion i gastrointestinale bivirkninger vil kunne give markante besparelser for sundhedsvæsenet [48]. Det er ligeledes vist, at patienter med opioidinduceret obstipation oftere har behov for opioidrotation, hvilket er en medvirkende årsag til at disse patienter udfra et sundhedsøkonomisk perspektiv er væsentlig dyrere.

Opioidinduceret obstipation er en sundhedsøkonomisk byrde i form af ressourceforbrug og udgifter til lakserende behandling.

Norspan depotplaster (buprenorphin)

Norspan depotplaster er godkendt til behandling af vedvarende non-maligne, moderate smerter.

Norspan bør bibeholde generelt tilskud, da:

- Det er det eneste opioidpræparat, der kan døgndoseres så lavt.
- Det er det eneste lægemiddel, der har en 7 døgns kontinuerlig smertelindring.
- Farmakokinetikken ikke ændres hos den ældre patient eller patienten med nyreinsufficiens.
- Det er veltolereret også hos den ældre smertepatient.

Norspan er en transdermal smertebehandling. Norspan findes i 3 lave døgndækkende styrker: 5 mikrog/t, 10 mikrog/t og 20 mikrog/t. Ingen andre svage eller stærke opioider, kan doseres så lavt i døgndækkende doser. I klinisk praksis er dette særlig relevant for den ældre smertepatient, der er sårbar over for bivirkninger – særlig konfusion – og, som ofte kun kræver en lav opioid dosis for at opnå en tilstrækkelig smertelindrende effekt. Behandling af vedvarende moderate smerter med NSAID-præparater er oftest kontraindiceret til den ældre patient, hvor Norspan er et sikkert behandlingsalternativ, når paracetamol ikke længere er tilstrækkelig.

Norspan er den ideelle "go low go slow" smertebehandling.

Norspan giver stabil smertestillende effekt i 7 døgn uden plasterskift. Ingen andre smertestillende lægemidler er udviklet i en sådan formulering. Depotplasteret gør, at buprenorphin varierer minimalt i plasmakoncentration, og derved mindskes risikoen for opioidrelaterede bivirkninger og overdosering [49]. Behandlingskompliance øges således, hvilket er en vigtig faktor, særlig hos den ældre patient [50]. Ydermere mindskes ressourceforbruget for hjemmeplejen og lignende offentlige behandlingsinstitutioner med hensyn til medicinadministration og risiko for medicinadministrationsfejl.

Transdermal smertebehandling giver stabil smertestillende effekt, øger compliance og minimerer medicin håndteringsomkostninger.

Buprenorphin – kliniske egenskaber

Norspan indeholder buprenorphin. Buprenorphin er et opioid med en særlig receptorprofil, som adskiller sig fra andre opioider, der anvendes i klinikken, både med hensyn til sikkerhed og toleranceudvikling [51].

Buprenorphin virker i praksis som en ren μ -opioidreceptor agonist [52] og har derfor intet loft ("ceiling") for den analgetiske effekt [53]. Dette betyder, at buprenorphin kan titreres til smertestillende effekt, som gældende for de øvrige stærke opioider [54]. Buprenorphin kan

ligeledes kombineres med rene μ -opioid agonister og derved tilføre en additiv smertelindrende effekt [55;56]. Patienter i transdermal buprenorphin behandling kan derfor også forblive i buprenorphin behandling ved generel anæstesi under operation, uden at den analgetiske effekt kompromitteres [57].

Buprenorphin kan kombineres med rene μ -opioidreceptor agonister

Buprenorphin har desuden affinitet til de andre opioidreceptorer (kappa og delta), hvor buprenorphin udøver antagonist effekt. Disse forhold tilskrives klinisk at være årsagen til at buprenorphin er mindre afhængighedsskabende end rene μ -opioidagonister, da der kun er begrænset euforiserende effekt af buprenorphin [58;59]. Ny pågående forskning angiver, at buprenorphins metabolit, norbuprenorphin, har affinitet til delta-receptorerne. Denne affinitet menes at forklare buprenorphins analgetiske effekt på særligt knoglesmerter [60;61]. Denne forskning, kan få klinisk betydning for de – ofte ældre - patienter, der lider af knoglesmerter f.eks. som følge af osteoarthritis.

Ligeledes synes buprenorphins receptorprofil at forklare den begrænsede risiko for respirationsdepression [52;54;62]. Selv ved ekstrem overdosering med buprenorphin vil respirationsdepression kun udvikle sig i ukritisk grad [63], hvilket differentierer buprenorphin fra andre rene μ -opioid agonister [62].

Toleransudvikling ved behandling med buprenorphin synes at være mindre end ved andre opioider, både ved kort- og langtidsbehandling [62;64].

Buprenorphin udviser ligeledes en antihyperalgetisk effekt set i forhold til de fleste øvrige klinisk anvendte μ -receptoragonister [65]. Buprenorphins aktive metabolit, norbuprenorphin, tilskrives den anti-hyperalgetiske effekt udover den analgetiske effekt ved knogleassocierede smerter.

Buprenorphins høje affinitet til μ -opioid receptorerne gør, at abstinenssymptomer ikke er frekvente efter ophør af behandling med Norspan, selv efter langvarig behandling. Såfremt abstinenssymptomer skulle forekomme, er de relativt moderate sammenlignet med det, man ser efter ophør af behandling med øvrige opioider [59;62]. Norspan gør det således nemmere for klinikeren at seponere opioidbehandlingen, når smerten ikke længere er opioidkrævende.

Buprenorphin har flere klinisk relevante fordele sammenlignet med øvrige opioider, heriblandt mindre risiko for afhængighed, begrænset risiko for respirationsdepression, lav forekomst af abstinenssymptomer ved seponering samt antihyperalgetisk effekt.

Buprenorphin til den ældre patient med vedvarende smerter

Vedvarende smerter hos den ældre befolkning er et væsentligt og voksende problem.

Farmakokinetiske og metaboliske ændringer i forbindelse med stigende alder gør ældre sårbare over for bivirkninger, som ofte er forbundet med smertestillende præparater, selv ved relativt lave doser. Ligeledes er graden af polyfarmaci stigende i denne aldersgruppe, i kraft af flere samtidige aldersbetingede lidelser, der kræver medicinsk behandling. Risikoen er særlig stor hos patienter over 65 år, hvor der er set interaktioner hos 80% af patienterne over 65 år [66]. Derfor udgør behandlingen af vedvarende smerter i denne voksende befolkningsgruppe en konstant udfordring [51].

Langt de fleste smertestillende præparater frarådes eller anbefales med forbehold til ældre patienter. Dette er ikke tilfældet for Norspan.

Paracetamol kan give leverpåvirkning [67], og en nyere undersøgelse dokumenterer, at forekomsten af mave-tarm-gener, som dyspepsi og diarre, forekommer på samme niveau som for NSAID-behandling hos den ældre patientgruppe. NSAID frarådes generelt til den ældre patient med vedvarende smerter, på grund af den øgede risiko for ulcus samt risiko for kardiovaskulære hændelser [68]. Endelig har antidepressiva, særligt med noradrenerg virkning, begrænset anvendelighed til ældre som følge af forekomsten af bivirkninger, især sedation og antikolinerge virkninger, som konfusion [69].

Ovenstående dokumenterer, at non-opioid behandling er problematisk til den ældre patient med vedvarende smerter, hvorfor opioiderne spiller en nødvendig rolle i behandling heraf. Desværre er der ligeledes forbehold ved at behandle med svage opioider, på grund af den negative effekt på patienternes kognition, bl.a. i form af konfusion [7;70]. Ligeledes disponerer de svage såvel som stærke opioider i højere doser for antikolinerge reaktioner [71], hvorfor lavest mulige opioiddoser bør tilstræbes hos den ældre patient.

Ved smertebehandling til den ældre patient, skal der bl.a. tages højde for:

- At ikke-opioid behandling kan være problematisk.
- At lægemidlernes farmakokinetik og metabolisering ændres sammenlignet med den yngre patient.
- Polyfarmaci og lægemiddelinteraktioner.
- Øget risiko for konfusion og antikolinerge reaktioner, der bl.a. påvirker gangfunktionen.

Særligt til den ældre patient med vedvarende moderate smerter er buprenorphin depotplaster i lave styrker et særdeles hensigtsmæssigt valg. Buprenorphin har en favorabel sikkerhedsprofil bl.a. i form af færre CNS bivirkninger, herunder konfusion [72].

Buprenorphin depotplaster er ligeledes for ganske nylig undersøgt i en population af ældre patienter med demens. I denne patientgruppe viser behandling med Norspan også klare fordele i behandlingen af moderate vedvarende smerter [73].

Størstedelen af ældre har desuden nedsat nyrefunktion, da nyrefunktionen aftager efter 40-års-alderen. Buprenorphin er et særlig hensigtsmæssigt og sikkert valg til denne patient population, da buprenorphin kan anvendes til patienter med nyreinsufficiens uden dosisjustering [59;64;74;75]. Buprenorphin udskilles primært via fæces og risikoen for akkumulering er lille [54]. Denne fordel mindsker ligeledes risikoen for CNS-relaterede bivirkninger.

Norspan depotplaster kan ligeledes anvendes til patienter i dialysebehandling [54].

Buprenorphin kan anvendes til patienter med nyreinsufficiens uden dosisjustering.

Ny dokumentation bekræfter, at buprenorphins farmakokinetik ikke ændres hos den ældre patient, selv hos patienten over 75 år [76]. Derfor kan buprenorphin også bruges til behandling af moderate smerter hos den meget gamle og skrøbelige patient.

Buprenorphin kan ligeledes anvendes til patienter med mild/moderat nedsat leverfunktion, uden dosisjustering. Patienten bør dog kontrolleres omhyggeligt under behandlingen. Ved alvorlig nedsat leverfunktion bør anden behandling overvejes [59].

Buprenorphin har lav risiko for lægemiddelinteraktioner sammenlignet med eksempelvis morfin og tramadol [35] [6]. Dette er væsentligt idet den ældre smertepatient ofte er i behandling med flere forskellige lægemidler for flere kroniske aldersrelaterede lidelser samtidig, hvorved risiko for eventuelle lægemiddelinteraktioner øges [77].

Der er en minimal risiko for lægemiddelinteraktioner ved behandling med buprenorphin.

Den kliniske betydning af opioidernes påvirkning af immunsystemet er langt fra endeligt afdækket, men forskellige forskningsprojekter har dokumenteret at opioidinduceret svækkelse af immunsystemet kan have en negativ påvirkning af forskellige sygdomsprocesser, såsom bakteriel og viral infektion samt cancer [78]. Buprenorphin påvirker ikke immunsystemet [52;72] og differentierer sig derved markant fra både morfin og fentanyl, som begge har vist at svække immunsystemet [72].

Buprenorphin påvirker ikke immunsystemet.

Der er behandlingsmæssige fordele ved at anvende buprenorphin smerteplaster til ældre, der lider af moderate vedvarende smerter, også ift. dosering og daglig brug (nem påsætning/fjernelse, fleksibel dosering, stabil analgesi i 7 dage samt psykologiske fordele, i form af mindre sygeliggørelse), hvilket kan betyde en forbedring af compliance for denne patientgruppe [79].

Transdermal smertebehandling giver fordele sammenlignet med andre administrationsformer, i kraft af mindre risiko for bivirkninger og øget kvalitet af analgesien, på grund af stabil plasmakonzentration. Transdermal behandling giver en jævn stigning i plasmakonzentration ved start og indtil konstant plasmakonzentration opnås. Faktorer, der mindsker risikoen for bivirkninger samt minimal brug af p.n. analgetika, dvs. mindre polyfarmaci [80].

Bedre compliance som følge af lavere indtag af tabletter medfører ligeledes, at patienterne oplever en mindre sygeliggørelse og har en højere livskvalitet ved brug af transdermal behandling [52;80].

Den transdermale administration er en fordel ved langtidsbehandling, da det er nemt at håndtere, giver øget patient-compliance samt er omkostningseffektivt [79]

De særlige og mange gunstige egenskaber for Norspan i forhold til den ældre patient [79], bekræftes også i forbruget i Danmark, som tydeligt viser, at præparatet næsten udelukkende anvendes til patienter fra 60 år og opefter [81].

Buprenorphin smerteplaster giver mange og store kliniske fordele for den ældre patient, der lider af moderate vedvarende smerter .

Oxycodon

Oxycodon (OxyContin, OxyNorm (Injektions- og infusionsvæske, kapsler og oral opløsning) og OxyNorm Dispersa) er godkendt til behandling af moderate til stærke, vedvarende smerter, der ikke responderer på non-opioide analgetika.

Oxycodon (OxyContin, OxyNorm) bør bibeholde generelt tilskud, fordi:

- Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertetyper i modsætning til morfin.
- Oxycodon har en forudsigelig analgetisk effekt med minimal intra- og intervariabilitet i forhold til morfin, hvilket øger sandsynligheden for korrekt dosering til den enkelte patient.
- Oxycodon giver hurtigere smertestillende effekt, færre bivirkninger og hurtigere mobilisering efter eksempelvis operative indgreb i forhold til morfin.
- Anvendelsen af oxycodon, ifølge Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyser, primært er i de laveste doser af små pakningsstørrelser, dvs. korte behandlingsforløb som følge af post-operative indgreb.

Oxycodon er en semisyntetisk ren opioid-agonist med særlig affinitet til my-opioidreceptorer samt affinitet til kappa- og delta-opioidreceptorer [82]. Dette differentierer oxycodon fra morfin, som udelukkende er en ren my-opioidreceptor-agonist [83].

Oxycodon har vist at have god smertestillende effekt på moderate til stærke smerter og har dokumenteret effekt på alle smertekvaliteter (somatiske, viscerale og neuropatiske smerter)[84].

Opnåelse af sufficient analgetisk effekt af stærke opioider, f. eks. oxycodon og morfin, er et spørgsmål om titrering af dosis til ønsket smertestillende effekt. Der er dog en række forskelle, såsom frekvensen og arten af bivirkninger, der kan være af stor klinisk betydning for patienterne.

Der er vist at være en differentieret effekt af opioider i forskellige væv [36]. Ved ækvieffektive doser efter eksperimentelt induceret hyperalgesi er det påvist, at oxycodon giver signifikant bedre smertelindring i hud, muskler og viscera sammenlignet med morfin [85].

Bivirkninger

Bivirkninger ved opioidbehandling er subjektive og uforudsigelige ved behandlingen af den enkelte patient på grund af såvel intra- som interindividuelle forskelle [84;86], eksempelvis smertetype, alder, køn, race, nyre- og leverfunktion [87-89].

Udfordringerne ved at påvise forskelle mellem opioiders bivirkningsprofil skyldes primært, at der i dag ikke findes validerede måleredskaber, der er designede til at vise disse forskelle. Undtagelsen er måleredskaber til vurdering af forekomst af obstipation (PAC-SYM og BFI) [22]. Dog har kliniske undersøgelser af cancer patienter med stærke smerter vist, at oxycodon sammenlignet med morfin giver signifikant mindre hudkløe[90] samt ingen hallucinationer [91;92]. Desuden er der i flere kliniske forsøg påvist signifikant mindre kvalme og opkastning med oxycodon sammenlignet med morfin [91;93;94].

Erfaringer fra klinikken bekræfter, at oxycodon generelt tolereres bedre end morfin, hvilket bl.a. kan have betydning for mobilisering af patienter efter større operationer og færre rotationer med oxycodon.

Metabolitter

Oversigt over metabolitter

Oxycodon	Klinisk relevante metabolitter	ingen
	Ikke klinisk relevante metabolitter	Noroxycodon Oxymorphon
Morfin	Klinisk relevante metabolitter	Morfin-3-glukoronid (M3G) Morfin-6-glukoronid (M6G)

Oxycodon har to metabolitter – oxymorphon og noroxycodon. Ingen af disse er klinisk relevante og akkumuleres ikke[95-98].

Morfin har to hovedmetabolitter – M3G og M6G. Begge akkumuleres og mens M6G er analgetisk aktiv, formodes M3G at være neurotokisk [99] og give allodyni, hyperalgesi og myokloni [99]. Morfins aktive metabolitter er adskillige gange mere potente end morfin selv [99;100]. Behandling med morfin medfører risiko for bivirkninger direkte forårsaget af de aktive metabolitter – især hos patienter med nedsat nyrefunktion, da metabolitten M3G akkumuleres i højere grad hos disse patienter.

Den analgetisk aktive metabolit M6G, hvis halveringstid er længere end for morfin, gør det vanskeligere at identificere den rette dosis til den enkelte patient. Denne udfordring kan være vanskelig at håndtere i forbindelse med dosisjustering og seponering af morfin. Det er endvidere vist, at metabolitten M6G er forbundet med en mere udtalt grad af respirationsdepression sammenlignet med morfin [101].

Oxycodon har ingen klinisk relevante, aktive metabolitter. Morfin har to metabolitter, der er klinisk relevante med henholdsvis analgetisk effekt og neurotokisk effekt.

Farmakodynamiske forskelle på oxycodon og morfin

Nedenfor er en kort gennemgang af oxycodons farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber sammenholdt med morfin.

Biotilgængelighed – per oral

Biotilgængelighed (p.o.)

Lægemiddel	Biotilgængelighed (p.o.)
Oxycodon	60-87%
Morfin	20-60%

Oxycodons perorale biotilgængelighed på 60-87%, giver en forudsigelig analgetisk effekt, med minimal variation fra patient til patient [20]. I praksis betyder dette, at klinikerne kan være sikre på, at patienten får den forventede effekt af den administrerede dosis.

Morfins biotilgængelighed ved oral administration på 20-60% [102] medfører stor intervariabilitet [20]. Klinisk betyder det, at en så stor variation i patientens morfinoptagelse, kan vanskeliggøre en optimal smertebehandling ved start af morfinbehandling, da man af sikkerhedsmæssige grunde vil være nødsaget til at starte på en analgetisk insuffICIENT morfin dosering, for ikke at overdosere den enkelte patient. Først derefter kan dosis titreres til den rette smertestillende effekt er nået. I klinisk praksis går der således længere tid, inden patienten er smertedækket, end hvad der er gældende for behandling med oxycodon.

Halveringstid, indsættende effekt og virkningsvarighed

Depottabletter (OxyContin)

Virkningsvarighed og indsættende effekt.

Lægemiddel	Virkningsvarighed	Indsættende effekt
Oxycodon depottabletter (OxyContin)	12 timer [21;103]	Inden for 45 minutter [21;103]
Morfin depottabletter	12 timer [104]	Inden for 60-90 min [104]

Forskelle i tid til indsættende effekt, skyldes primært opbygningen af depotsystemerne. OxyContin's depotsystem er bifasisk og designet således, at ca. 30% af det aktive stof frigives og er tilgængeligt inden for 45 min. De resterende ca. 70% af det aktive stof frigives jævnt over de følgende ca. 12 timer. OxyContin's maksimale plasmakoncentration opnås efter 3 timer. Dette er ikke tilfældet for morfin depotpræparater, der opnår maksimal effekt efter 2-6 timer [104].

Tid til steady state.

Lægemiddel	Tid til steady state
Oxycodon depottabletter (OxyContin)	Inden for 24 timer
Morfin depottabletter (Contalgin)	72- 120 timer*

* Værdien bygger på et begrænset antal case reports, da ingen kliniske forsøg er publiceret.

Den tid, det tager at opnå konstant plasmakoncentration i blodet, er afgørende for, hvor hurtigt en patient kan titreres til en højere dosis. Da der opnås steady state med oxycodon inden for 24 timer [105], kan OxyContin titreres dagligt til optimal effekt opnås.

For morfins depotformulering er det derimod ikke undersøgt, hvornår den enkelte patient opnår konstant plasmakoncentration og derved kan titreres til en højere dosis, hvis nødvendigt. På baggrund af et begrænset antal case reports [106;107] synes tid til konstant plasmaniveau at tage mellem 3 og 5 dage. Dvs. at man reelt først bør dosistitrere depot morfin på 3.-5. dagen, for at hindre risiko for overdosering.

Der er et meget begrænset antal kontrollerede undersøgelser af depot morfins egenskaber. I praksis ses udfordringer ved at bruge morfin depotpræparater, særligt ved behandling af svære postoperative smerter, da en for høj dosis morfin depotpræparat vil føre til en overdosering med deraf følgende bivirkninger, mens en for lav analgetisk dosis af morfin depotpræparat vil give et langt større forbrug af hurtigtvirkende opioider p.n end hensigtsmæssigt. Et Cochrane review fra 2010 konkluderer ligeledes, at evidensen for morfin er meget begrænset set i forhold til omfanget af forbruget af morfin [108].

Hurtigtvirkende formuleringer (OxyNorm kapsler, Dispersa og oral opløsning)

Virkningsvarighed og indsættende effekt.

Lægemiddel	Virkningsvarighed	Indsættende effekt
Oxycodon	6 timer	Inden for 30 minutter [21]
Morfin	4 timer	Inden for 60 minutter [102]

En virkningsvarighed på 6 timer for oxycodon kapsler (OxyNorm) og en indsættende effekt inden for 30 minutter betyder, at OxyNorm skal doseres 4 gange i døgnet for at opnå en døgndækkende analgetisk dosis [21]. OxyNorm har således visse administrations- og kompliancemæssige fordele sammenlignet med morfin tabletter. Morfin tabletter skal doseres 6 gange i døgnet (virkningsvarighed 4 timer), og begyndende indsættende effekt ses indenfor 1 time [102]. Patienter i behandling med OxyNorm skal således ikke vækkes om natten for at blive medicineret. Dermed opnår patienterne en bedre søvnkvalitet, hvilket er en afgørende faktor for en optimal smertebehandling.

I.v. formulering

Indsættende effekt

Lægemiddel	Tid til indsættende effekt
Oxycodon i.v.	5-8 minutter [107]
Morfin i.v.	5-30 minutter [109-112]

OxyNorm injektionsvæske har en hurtigt indsættende effekt (5-8 minutter ved intravenøs administration) [107]. For morfin administreret intravenøst er der rapporteret en langsommere og meget varierende indsættende effekt (fra 5 min til 30 min. [109-112]).

I en undersøgelse udført på patienter med postoperative viscerale smerter fandt man, at den gruppe, der fik oxycodon i.v. væsentligt hurtigere blev smertedækket, og at patienterne derudover havde brug for mindre mængde opioid for at opnå smertefrihed, sammenlignet med de patienter, der havde fået morfin i.v. Forskellen er klinisk relevant [113].

En anden undersøgelse bekræfter ligeledes, at morfin administreret intravenøst virkede signifikant mere sederende sammenlignet med oxycodon administreret intravenøst [92].

De farmakodynamiske forskelle mellem morfin og oxycodon har betydning for den kliniske smertebehandling.

Klinisk evidens ved brug af oxycodon

Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertekvaliteter (somatiske, viscerale, neuropatiske smerter) [19]. Nedenstående data er eksempler på kliniske forskelle, der er fundet mellem oxycodon og morfin. Alle data er baserede på resultater fra dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser.

Generelt ved cancerrelateret smerte

Smerte er det symptom, som cancer patienter frygter mest. Op til 75% af alle cancer patienter oplever at have smerter [6], som giver nedsat livskvalitet. I behandlingen af cancer patienter, er det derfor vigtigt at sikre en effektiv smertebehandling. Den cancerrelaterede smerte er dynamisk med varierende smerteintensitet og hyppige smertegennembrud.

Oxycodon ved cancerrelateret smerte

Cancerrelaterede smerter kan indeholde komponenter af alle smertetyper (nociceptiv, neurogen og/eller visceral). Oxycodon er veldokumenteret til behandling af cancersmerter, og alle sammenlignende undersøgelser med cancerpatienter, hvor den analgetiske effekt var det primære endepunkt viser, at den smertelindrende effekt af oxycodon og morfin er sammenlignelig [90-92;114].

Da der altid titreres til analgetisk effekt i sammenlignende undersøgelser, er det mere relevant at sammenligne forskelle i bivirkningsprofilen mellem oxycodon og morfin. Sammenlignet med morfin giver oxycodon ingen hallucinationer [90;114] samt signifikant mindre hudkløe [114] hos cancerpatienter. Der er ligeledes i flere kliniske undersøgelser påvist signifikant mindre kvalme og opkastning med oxycodon sammenlignet med morfin [91;115;116].

Oxycodon tolereres bedre sammenlignet med morfin af cancerpatienter med svære smerter.

Det er ligeledes vist, at cancerpatienter, der blev behandlet med peroral morfin som første opioid og skiftede til peroral oxycodon på grund af manglende effekt eller bivirkninger,

oplevede færre bivirkninger og signifikant bedre smertelindring [117] samt et bedre behandlingsresultat [6].

De fleste cancerpatienter lider af mere end én smertetype samtidig. Oxycodon har veldokumenteret effekt ved somatiske smerter[19], og oxycodon er desuden det opioid, som er bedst dokumenteret til behandling af neuropatiske smerter [118-122]. Endelig har flere undersøgelser vist, at oxycodon giver en signifikant bedre lindring af viscerale smerter sammenlignet med morfin [123;124].

Oxycodon behandler alle smertetyper, som ses ved cancerrelateret smerte.

Postoperative smerter

Det er velkendt, at patienter med svære postoperative smerter senere kan udvikle kroniske vedvarende smertetilstande, såfremt de ikke smertebehandles tilstrækkeligt i den akutte fase. Den eksakte hyppighed er dårlig belyst, men nyere prospektive undersøgelser samt registerundersøgelser fra kirurgiske databaser viser, at kroniske postoperative smerter forekommer med en frekvens på 10-50% af alle operationer uafhængigt af operationens omfang [93]. Der foretages årligt mere end 1,6 millioner operative indgreb i Danmark. Dette tal har været jævnt stigende gennem de seneste år [125]. Forbruget af opioider til behandling af moderate til stærke postoperative smerter er således steget i takt hermed. Reelt udgør smertebehandling en meget lille promille af de totale udgifter hertil. Eksempelvis koster en patientbehandling ved knæalloplastik ca. 70.000 kr. og smertebehandling med OxyContin til hele forløbet koster ca. 150 kr.

Oxycodon ved postoperative smerter

Postoperative smerter kan indeholde komponenter af alle smertetyper (nociceptiv, neurogen og/eller visceral). Nedenstående er en gennemgang af evidensen for oxycodon til behandling af postoperative smerter.

Oxycodon depottablet (OxyContin) er sammenlignet med epidural morfin. Postoperativ mobilisering var hurtigere, og medicinomkostningerne var lavere hos patienter i oxycodonbehandling sammenlignet med epidural morfin behandling [94].

Oxycodon depottabletter (OxyContin) er sammenlignet med oxycodon hurtigtvirkende tabletter (OxyNorm) hos patienter med moderate til svære smerter efter gynækologisk eller abdominal kirurgi. OxyContin havde en hurtig indsættende effekt (1 time) og en længerevarende smertelindring (12 timer). Denne kombination af hurtig indsættende virkning samt lang virkningsvarighed giver patienterne bedre compliance og forbedret nattesøvn [21]. Specielt søvnkvalitet er stærkt korreleret med tid til heling efter operation, mobilisering samt reduceret risiko for udvikling af kroniske smerter. Også af denne grund giver det heller ikke mening – hverken etisk eller økonomisk – at anvende et morfin IR regime (6 gange i døgnet), hvor patienterne skal vækkes om natten.

I en dobbeltblindet, parallelgruppe, single dosis undersøgelse er oxycodon i.v. sammenlignet med morfin i.v. hos patienter efter laparoskopisk hysterektomi. Undersøgelsen viste en signifikant bedre smertelindring og mindre sedering af oxycodon sammenlignet med morfin i.v., ligesom der blev anvendt signifikant lavere doser oxycodon end tilsvarende ækvieffektive doser af morfin [126].

En klinisk undersøgelse med abdominalkirurgiske patienter viste, at signifikant lavere doser af oxycodon i.v. sammenlignet med morfin i.v. gav samme analgetiske effekt, samtidig med at der sås færre bivirkninger ved brug af oxycodon. Patienterne i oxycodon-gruppen oplevede mindre sedation og et mindre fald i det gennemsnitlige arterielle blodtryk. Samtidig viste oxycodon også her en hurtigere indsættende effekt sammenlignet med morfin [113].

En nyere undersøgelse på postoperative knæalloplastikpatienter viste, at oxycodon signifikant nedsætter det samlede opioidforbrug sammenlignet med traditionel behandling. Samtidig øges patienternes mulighed for hurtig genoptræning og derved mulighed for at komme tilbage til arbejdsmarkedet hurtigere. Samme undersøgelse viste ligeledes at postoperativ smertebehandling med oxycodon nedsætter indlæggelsestiden sammenlignet med traditionel behandling [127], hvilket åbner mulighed for en potentiel besparelse i hospitalsudgifterne [128].

I to undersøgelser med henholdsvis patienter med kronisk pankreatitis henholdsvis raske frivillige forsøgspersoner (med inducerede viscerale smerter) [123;124] er det dokumenteret, at der er en differentieret effekt af opioider i forskellige væv. Ved ækvieffektive doser blev der påvist en signifikant bedre effekt af oxycodon i forhold til morfin på viscerale smerter, mens der ikke var tilsvarende forskel ved andre smertekvaliteter. Morfin var, i modsætning til oxycodon, ikke signifikant bedre end placebo ved behandling af viscerale smerter. Undersøgelserne blev udført i et eksperimentelt multimodalt design til vurdering af den analgetiske effekt.

Eksperimentelle undersøgelser har stor værdi sammenlignet med kliniske forsøg. I kliniske forsøg er der mange andre faktorer, der påvirker det totale smertebillede (f.eks. feber, kvalme, utilpashed, sociale forhold, den bagvedliggende sygdom). Derfor kan det være vanskeligt at konkludere, hvorvidt det er selve interventionen eller andre faktorer, der påvirker smerteopfattelsen. Eksperimentelle undersøgelser viser således den rene smerte renset for konfunderende faktorer.

Oxycodon giver hurtigere smertestillende effekt, færre bivirkninger og hurtigere mobilisering efter operative indgreb i forhold til morfin. Dette er vigtige parametre i relation til ressourceforbrug, hvilket kan give besparelser i hospitalsudgifter.

Vedvarende smerter, herunder neurogene smerter

Oxycodon er det opioid, der er bedst dokumenteret til behandling af neurogene smerter. Der er flere undersøgelser, der dokumenterer oxycodons effekt på denne smertetype [118-120]. NNT værdien for oxycodon er 2,5 [129] og derfor på niveau med tricykliske antidepressiva, TCA, der rekommanderes som førstevalg. Patienter med neurogene smerter får en signifikant bedre smertelindring, når oxycodon tillægges en allerede eksisterende behandling med maksimal dosis af gabapentin [121]. Det er endvidere vist, at oxycodon giver signifikant bedre smertelindring af neurogene smerter ved herpes zoster sammenlignet med placebo og gabapentin [122].

Oxycodon er det opioid, der er bedst dokumenteret til behandling af neurogene smerter og har et NNT på 2,5.

Litteraturliste

- [1] Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, Mannheimer C. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain - Register data of 840,000 Swedish patients. Eur J Pain 2011.
- [2] Bolten W, Kempel-Waibel A, Pforringer W. [Analysis of the cost of illness in backache]. Med Klin (Munich) 1998;93:388-393.
- [3] Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. Eur J Pain 2009;13:280-286.
- [4] Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. J Pain Symptom Manage 2005;29:S2-S9.
- [5] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician 2008;11:S133-S153.
- [6] Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du BR, Welsh K. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. Support Care Cancer 2006;14:56-64.
- [7] Cochrane review. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. 2011.
- [8] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician 2008;11:S133-S153.
- [9] Ericson L, Ambring A, Björholt I. Register Study: CR Oxycodone versus CR Morphine. 2011.
- [10] Berger A, Hoffman DL, Goodman S, Delea TE, Seifeldin R, Oster G. Therapy switching in patients receiving long-acting opioids. Ann Pharmacother 2004;38:389-395.

- [11] Kronborg et al. Health care costs , work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. *eu jour of health economy* 2011.
- [12] de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-384.
- [13] Droney J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer* 2008;16:453-459.
- [14] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De AJ, Troy FJ, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3503-3512.
- [15] Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-543.
- [16] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.
- [17]
http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/laksantia_a07.htm. 2009.
- [18] Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with

- naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9:1144-1154.
- [19] Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:175-192.
- [20] Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB, Kaiko RF. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001;8:231-236.
- [21] Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD, Reder RF, Goldenheim PD. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1996;36:595-603.
- [22] Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009;12:371-383.
- [23] Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009.
- [24] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.
- [25] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.

- [26] Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:687-711.
- [27] Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-1368.
- [28] Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1377-1387.
- [29] Tarau L. Efficacy and tolerability of oxycodone/naloxone PR in patients pre-treated with fentanyl patches. EFIC 2011.
- [30] Rychlik R. Targin. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2010;156-158.
- [31] Raffa RB, Pergolizzi JV, Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010;70:1657-1675.
- [32] Kamp-Jensen M, Werner M. Klinisk rationel smertebehandling. *Rationel Farmakoterapi* 2000;4:1-4.
- [33] www.medicin.dk. 2009.
- [34] www.sundhed.dk. 2009.
- [35] Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens cirkulære af 12.december 1995 (om afhængighedsskabende lægemidler). 1995.
- [36] Olesen AE, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: a human translational study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:189-200.

- [37] Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003448.
- [38] Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-671.
- [39] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
- [40] Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182:11S-18S.
- [41] Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Spohr I, Reimer K. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5:145-151.
- [42] Bom M. Forstoppelse koster millioner. *Sygeplejersken* 2007;13.
- [43] Penning-van Beest FJ, van den Haak P, Klok RM, Prevoo YF, van der Peet DL, Herings RM. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ* 2010;13:129-135.
- [44] http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/paeparatanmeldelser/targin_oxycodon_naloxon.htm. 2008.
- [45] Cook SF, Lanza L, Zhou X, Sweeney CT, Goss D, Hollis K, Mangel AW, Fehnel SE. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1224-1232.

- [46] Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61:1181-1187.
- [47] Osterbrink J. -. *Kliniker* 2008;37:422-425.
- [48] Kwong WJ, Diels J, Kavanagh S. Costs of gastrointestinal events after outpatient opioid treatment for non-cancer pain. *Ann Pharmacother* 2010;44:630-640.
- [49] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008;3:421-430.
- [50] Parikh AO. Principles of geriatric pharmacology. *J Indian Med Assoc* 2007;105:282, 284.
- [51] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schuttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22.
- [52] Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
- [53] Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:627-632.
- [54] Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain - safety aspects. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:115-125.

- [55] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:175-179.
- [56] Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007;7:123-129.
- [57] Freye E, Hartung E, Levy JV. No potentiation of fentanyl by use of transdermal buprenorphine in patients undergoing fast-track anesthesia for open-heart surgery. *J Opioid Manag* 2005;1:162-167.
- [58] SPC. Transtec depotplaster. 2009.
- [59] SPC. Norspan depotplaster. 2009.
- [60] Andresen T, Upton RN, Foster DJ, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of transdermal buprenorphine and fentanyl in experimental human pain models. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:274-284.
- [61] Andresen T, Staahl C, Oksche A, Mansikka H, Arendt-Nielsen L, Drewes A. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgesic pain. *Br J Pharmacol* 2010.
- [62] Kress HG, Von der LD, Hoerauf KH, Nolte T, Heiskanen T, Petersen R, Lundorff L, Sabatowski R, Krenn H, Rosland JH, Saedder EA, Jensen NH. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:268-279.
- [63] Tzschentke TM. Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:1-16.

- [64] 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;28:943-952.
- [65] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schuttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. Pain 2005;118:15-22.
- [66] Jansen U, et al. Polyfarmaci - når sygdommen skyldes behandling? Praktisk Lægemiddelinformation (PLI) 1998;15:1-4.
- [67] Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. Minerva Gastroenterol Dietol 2011;57:213-229.
- [68] Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. Ann Rheum Dis 2011;70:1521-1522.
- [69] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011;343:d4551.
- [70] Socialstyrelsen. 2011.
- [71] Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. Ann Surg 2010;251:759-765.

- [72] Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010.
- [73] IRF. 2011.
- [74] Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
- [75] Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
- [76] Mundipharma AB. Data on file, systemic exposure of buprenorphine in the > 75 years as that in the 50-60 years group show similarities. 2011.
- [77] Parikh AO. Principles of geriatric pharmacology. *J Indian Med Assoc* 2007;105:282, 284.
- [78] Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* 2004;11:354-365.
- [79] Gianni W, Madaio AR, Ceci M, Benincasa E, Conati G, Franchi F, Galetti G, Nieddu A, Salani B, Zuccaro SM. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic noncancer pain in the oldest old. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:707-714.
- [80] Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;9-14.

- [81] www.Medstat.dk. 2011.
- [82] Ordonez GA, Gonzalez BM, Espinosa AE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. Clin Transl Oncol 2007;9:298-307.
- [83] Smith M et al. Oxycodone has a distinctly different pharmacology from morphine. Eur J Pain 2001.
- [84] Pasternak GW. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. Clin J Pain 2010;26 Suppl 10:S3-S9.
- [85] Olesen AE, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. **Different Effects of Morphine and Oxycodone in Experimentally Evoked Hyperalgesia - A Human Translational Study.** Br J Clin Pharm 2010;Epub ahead of print.
- [86] Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol 2001;19:2542-2554.
- [87] Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Houde RW. Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine. Pain 1983;15:191-200.
- [88] Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. Cancer 1998;83:1244-1250.
- [89] McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. Clin Pharmacol Ther 1990;48:236-244.
- [90] Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990;47:639-646.

- [91] Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3222-3229.
- [92] Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73:37-45.
- [93] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-1625.
- [94] Hohwu L, Akre O, Bergenwald L, Tornblom M, Gustafsson O. Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:192-197.
- [95] Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:603-611.
- [96] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:52-61.
- [97] Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:461-479.
- [98] Lemberg KK, Heiskanen T, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Dahl ML, Kalso E. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients. *Scand J Pain* 2010;1:24-33.

- [99] Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:116-122.
- [100] Lotsch J, Skarke C, Schmidt H, Grosch S, Geisslinger G. The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001;95:1329-1338.
- [101] Olofsen E, van DE, Teppema L, Aarts L, Smith TW, Dahan A, Sarton E. Naloxone reversal of morphine- and morphine-6-glucuronide-induced respiratory depression in healthy volunteers: a mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Anesthesiology* 2010;112:1417-1427.
- [102] SPC. Morfin DAK tabletter. 2007.
- [103] Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:425-429.
- [104] SPC. Contalgin depotkapsler. 2009.
- [105] Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF. Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996;18:95-105.
- [106] Portenoy RK, Sciberras A, Eliot L, Loewen G, Butler J, Devane J. Steady-state pharmacokinetic comparison of a new, extended-release, once-daily morphine formulation, Avinza, and a twice-daily controlled-release morphine formulation in patients with chronic moderate-to-severe pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:292-300.
- [107] Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995;80:296-302.

- [108] Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD003868.
- [109] Tveita T, Thoner J, Klepstad P, Dale O, Jystad A, Borchgrevink PC. A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:920-925.
- [110] Dolin SJ. Total Intravenous Anesthesia. Oxford: 2000.
- [111] Stoelting RK, Miller RD. Basics of Anesthesia 2000.
- [112] Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K. Oxford Textbook of Palliative Medicine 2005.
- [113] 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;35:642-646.
- [114] Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998;2:239-249.
- [115] Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:2027-2030.
- [116] Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:182-189.
- [117] Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, Tani K, Nishimura K, Onozawa Y, Hosokawa T, Kamoto T, Tsushima T. Opioid rotation from oral morphine to oral

- oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:296-304.
- [118] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-78.
- [119] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
- [120] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-934.
- [121] Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-813.
- [122] Dworkin RH, Barbano RL, Tying SK, Betts RF, McDermott MP, Pennella-Vaughan J, Bennett GJ, Berber E, Gnann JW, Irvine C, Kamp C, Kieburz K, Max MB, Schmader KE. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009;142:209-217.
- [123] Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:383-390.
- [124] Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123:28-36.

- [125] Sundhedsstyrelsen hjemmeside. 2011.
- [126] Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1279-1283.
- [127] Duellman T. Multi-modal, pre-emptive analgesia decreases the length of hospital stay following total joint arthroplasty. *Orthopedics* 2009;32:167.
- [128] de BJ, V, Winemaker MJ, Donnelly GA, Miceli PC, Reiz JL, Harsanyi Z, Payne LW, Darke AC. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. *Can J Surg* 2005;48:277-283.
- [129] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

Bilag 3 - Norpharma A/S' dokument til IRF i forbindelse med opdatering af Den Nationale Rekommandationsliste.

N02A Opioider

Rekommandation

Smertebehandling er kompleks og individuel. Smerter kan inddeles i akutte, vedvarende non-maligne og maligne smerter. Alle kategorier af smerter kan have en eller flere komponenter af forskellige smertetyper, så som nociceptiv, neurogen og/eller visceral.

Opioiderne har forskellige farmakologiske egenskaber samt effekt på de forskellige smertetyper. De store inter- og intraindividuelle forskelle gør, at smertepatienter responderer meget forskelligt på de enkelte opioider. Det er derfor vigtigt, at der rekommanderes et bredt udvalg af opioider således, at hver enkelt patient kan tilbydes den mest effektive smertebehandling med færrest mulige bivirkninger.

Stærke opioider

- De rekommanderede stoffer er ligeværdige valg til behandling af smerter, som ikke kan behandles suffieient med svage opioider eller andre analgetika.

Der er mange forskellige faktorer (farmakokinetiske, -dynamiske, genetiske forhold såvel som penetration i CNS, hvor opioiderne udøver deres primær virkning, m.fl.), der afgør, om den enkelte patient opnår en optimal smertestillende effekt af det enkelte opioid med færrest mulige bivirkninger til følge [1], [2]. Disse behandlingsmæssige udfordringer gør, at opioider ikke kan ligestilles, da ét opioid vil være det rigtige for én patient, men ikke for en anden.

- Der er modstridende erfaringer og ikke evidens for, at buprenorfin giver mindre konfusion hos ældre end andre opioider. Det er specialistgruppens opfattelse, at eventuelle forskelle i oplevet konfusion alene er et dosisspørgsmål, idet buprenorfinplastre anvendes i en meget lav styrke.

Formålet med enhver medicinsk behandling i alle aldersgrupper, men især hos de ældre, er at administrere den lavest mulige dosis, som giver tilstrækkelig terapeutisk effekt, i så få doser som muligt, med et minimum af bivirkninger. Det er netop de lave styrker af buprenorphin depotplaster, som gør dette præparat anvendeligt til den ældre population. Ingen andre opioider - svage eller stærke - kan døgndoseres så lavt som buprenorphin depotplaster. Det er den udbredte kliniske erfaring, at buprenorphin depotplaster kan doseres i en meget lav dosis, og at de ældre ofte oplever minimal konfusion til følge, sammenlignet med øvrige opioider (eksempelvis tramadol) i lave styrker. Såfremt det er de lave styrker, der er årsagen til minimal konfusion, kan det næppe betragtes som en ulempe.

Ved svær nyresvigt bør vælges fentanyl, metadon eller evt. buprenorfin, da disse stoffer vurderes at være de mest sikre opioider til denne patientgruppe.

Ved at anføre, at buprenorfin "evt." kan vælges, indikeres det, at buprenorfin ikke anbefales på lige fod med de øvrige angivne præparater. Der er ikke behov for dosistilpasning af buprenorfin depotplaster til patienter med nedsat nyrefunktion [3], [4], [5], [6]. Størstedelen af den ældre aldersgruppe lider af nedsat nyrefunktion, hvilket gør buprenorfin til et hensigtsmæssigt valg til denne population.

Ny dokumentation bekræfter endvidere, at buprenorphins farmakokinetik ikke ændres hos patienter på 75 år og opefter [7].

Depotplastre er vanskeligere at dosistitrere end depottabletter og er derfor normalt ikke førstevalg til opioidnaive patienter.

Depotplastre er ikke egnet til akutte smerter, som kræver hurtigt indsættende effekt. Derimod synes buprenorfin depotplastre i lave styrker at være et hensigtsmæssigt valg til patienter - særligt til ældre med moderate vedvarende smerter - hvor NSAID ikke kan anbefales.

- For kombinationspræparatet oxycodon+naloxon stilles spørgsmålstegn ved den kliniske relevans af naloxons effekt på opioidinduceret obstipation. Der savnes endvidere sammenlignede studier med patienter i fast laxantiabehandling.
- Præparatet oxycodon/naloxon (Targin) er det eneste opioid, der har klinisk dokumenteret evidens for færre gastro-intestinale bivirkninger. Dette er vist i adskillige randomiserede, kontrollerede undersøgelser [8], [3], [9]. Oxycodon/naloxon har dermed en klinisk signifikant bedre bivirkningsprofil end de øvrige markedsførte opioider. Endvidere synes risikoen for misbrug af oxycodon/naloxon som værende meget lav, da det ikke er muligt at separere oxycodon fra naloxon (se endvidere nedenfor i afsnit om oxycodon/naloxon). [10]
- Petidin rekommanderes pga. sin meget korte virkningsvarighed kun med forbehold (fx til smerter under fødsel).
- Metadon rekommanderes med forbehold pga. risiko for akkumulation.

De nedenfor angivende ækvieffektive doser er primært baseret på de gennemsnitlige måldoser i kliniske sammenlignende studier. Ved opioidrotation skal mindes om, at ækvipotensforholdet ikke nødvendigvis er lineært, og ved især højdosisbehandling kan dosis ofte reduceres med 33-50%.

Generelt er det vanskeligt at angive ækvieffektive doser for opioiderne, hvilket også medfører, at klinisk gældende praksis i forbindelse med non-malign og malign smertebehandling tilstræber at starte på lavest mulige opioid dosis, med efterfølgende titrering til analgetisk effekt.

Opioidernes forskellige farmakokinetiske, -dynamiske og CNS-penetrations egenskaber såvel som patienternes forskellige farmakogenetik har betydning for det enkelte opioids kliniske effekt og bivirkningsprofil [1], [2].

Særligt den enkelte patients unikke receptorprofil, som er genetisk bestemt, synes at influere på analgetisk effekt såvel som bivirkningsprofil ved den enkelte opioidbehandling [1]. Dette komplicerer smertebehandlingen af den enkelte patient. Det er nødvendigt ved smertebehandling, at man både kan skifte og rotere patienter, der har manglende smertestillende effekt og/eller intolerable bivirkninger ved behandling med ét opioid til et andet opioid og derved opnå smertestillende effekt og/eller væsentlig reduktion i opioidrelaterede bivirkninger.

For at kunne skifte og/eller rotere, er det derfor vigtigt, at der rekommanderes et bredt udvalg af stærke opioider.

Det ækvieffektive dosisforhold mellem morfin og oxycodon administreret iv. ligger et sted imellem 1:1 og 1,5:1 (se kommentar om ækvieffektive dosisforhold senere).

IRF bør ligeledes angive de øvrige stærke opioiders ækvieffektive i. v. dosisforhold.

Nedenfor er foreslået en oversigt over ækvieffektive dosisforhold til de væsentlige smerte- og patienttyper (cancer, post-operative samt vedvarende smerter hos ældre).

Det bør pointeres, at nedenstående tabeller kun er vejledende. Ligeledes bør det klart angives, at samme dosis ikke kan anvendes ved skift og/eller rotation mellem opioiderne, da det kan få alvorlige følger - i værste fald fatale - hvis ratios anvendes direkte. Rotationsratio er bl.a. betinget af graden af toleranceudvikling, utilstrækkelig effekt og/eller intolerans overfor det opioid, der roteres fra.

P. o. ækvieffektiv døgndosis til cancersmerter:

Stærke opioider	Ækvieffektiv døgndosis (p.o.)
Rekommanderet	
Buprenorfin (4 døgns depotplaster)	35-52,5 µg/t (20 µg/t)*
Buprenorfin (resoribletter)	0,8 mg
Fentanyl (3 døgns depotplaster)	25 µg/t
Fentanyl (sugetabletter)	1600 µg
Fentanyl (nasalspray)	200 µg
Hydromorfon	10 mg
Ketobemidon og antispasmodica	30 mg
Morfin	60 mg
Nicomorfin	60 mg
Oxycodon	40 mg**
Oxycodon + naloxon	40/20 mg**
Rekommanderet med forbehold	
Metadon (N07BC02)	15 mg*
Petidin	600 mg

* Meget usikre omregningsforhold. Buprenorfin 5 µg/t sv.t. ca. 5-10 mg morfin/døgn.

Buprenorphin 7-døgns depotplaster anvendes ikke i dosisniveauer, som kan relateres til 60 mg morfin i døgnet; derfor bør kun buprenorphin 4-døgns depotplaster angives i ovenstående tabel.

** Af hensyn til risiko for overdosering ved rotation og/eller skift mellem morfin og oxycodon samt morfin og oxycodon/naloxon bør den ækvieffektive dosis for morfin:oxycodon angives til 2:1 og for morfin:oxycodon/naloxon 2:1 i ovenstående tabel.

De kommende nye European Association for Palliative Care guidelines, der har planlagt publicering i juli 2011, fremhæver oxycodon og hydromorphon som førstevalg på linje med morfin til behandling af smerter hos palliative patienter.

P. o. ækvieffektiv døgndosis til svære post-operative smerter:

Bemærk venligst, at der kun er indsat ækvieffektive doser for Norpharma A/S' lægemidler vs. morfin.

Stærke opioider	Ækvieffektiv døgndosis (p. o.)
Rekommanderet	
Buprenorphin (resoribletter)	
Fentanyl (sugetabletter)	
Fentanyl (nasalspray)	
Hydromorphon	8 mg
Ketobemidon og antispasmodica	
Morfin	40 mg
Nicomorfin	40 mg
Oxycodon	20 mg
Oxycodon + naloxon	20/10 mg
Rekommanderet med forbehold	
Petidin	
Ikke Rekommanderet:	
Buprenorfin (4 & 7 døgns depotplaster)	
Fentanyl (3 døgns depotplaster)	
Metadon (N07BC02)	

P. o. ækvieffektiv døgndosis til ældre:

Bemærk venligst, at der kun er indsat ækvieffektive doser for Norpharma A/S' lægemidler vs. morfin.

Stærke opioider	Ækvieffektiv døgndosis (p. o.)
Rekommanderet	
Buprenorphin 7-døgns depotplaster	10 µg/t *
Buprenorphin (resoribletter)	
Fentanyl (depotplaster)	Kan ikke doseres så lavt
Fentanyl (sugetabletter)	
Fentanyl (nasalspray)	
Hydromorphon	4-8 mg**
Ketobemidon og antispasmodica	
Morfin	10 mg
Nicomorfin	
Oxycodon	5 mg
Oxycodon + naloxon	5/2,5 mg
Rekommanderet med forbehold	
Metadon (N07BC02)	
Petidin	

* Buprenorphin 7-døgns depotplaster anvendes til patienter, der kan nøjes med en ultra lav dosis opioid for døgndækkende smertelindring, hvor målet samtidig er at minimere forekomsten af bivirkninger. Den oftest anvendte styrke af buprenorphin 7-døgns depotplaster er 5 og 10 mikrogram/time svarende til 5-7,5 mg henholdsvis 10-15 mg morfin peroralt i døgnet. (Kilde: MedStat)

** Jf. SPC.

Svage opioider

Ved smerter, som ikke kan behandles sufficient med paracetamol, rekommanderes tramadol frem for kodein, da kodein har kortere virkningsvarighed og hyppigt giver obstipation. Vær opmærksom på, at ca. 10 % af befolkningen ikke kan omsætte kodein eller tramadol, og dermed ikke har effekt heraf.

Svage opioider	Ækvieffektiv døgndosis
Rekommanderet	
Tramadol	400 mg
Rekommanderet med forbehold	
Codein (R05DA04)	200 mg
Codein + paracetamol	
Ikke rekommanderet	
Dextropropoxyfen (Abalgin)	300 mg

Nye Lægemidler til indplacering

Fentanyl sublinguale resoribletter (markedsført 12. juli 2010). Se IRF's egen omtale [her](#)

Tapentadol (markedsført 27. december 2010). Se IRF's egen omtale [her](#)

Baggrundsnotat

Lægemidler

Effekt

Bivirkninger

Interaktioner

Praktiske forhold

Forfattere

Referencer

Lægemidler

Opiodanalgetika omfatter rene μ -agonister, som traditionelt opdeles i svage (dextropropoxyfen, kodein, tramadol) og stærke opioider (hydromorfon, metadon, morfin, nicomorfin, oxycodon). Opioider finder anvendelse til kroniske maligne og nonmaligne smerter, postoperative smerter og gennembrudssmerter. I almen praksis er de stærke opioider primært indiceret til behandling af cancersmerter, men kan komme på tale ved andre kroniske smertetilstande hvor anden behandling har utilstrækkelig effekt. Endvidere omfatter gruppen buprenorfin, som er en partiel agonist, men i det normalt anvendte dosisinterval opfører stoffet sig som en ren agonist. For effekten af opioider på neuropatiske smerter henvises til [baggrundsnotat for neuropatiske smerter](#).

Udover at have forskellig receptoraaffinitet til μ -receptorerne, adskiller de rene μ -opioidagonister sig fra hinanden ved at have forskellig receptorprofil ved de øvrige opioidreceptorer (κ og δ).

Nyere forskning indikerer, at δ -opioidreceptorerne spiller en væsentlig rolle i at hæmme de nociceptive signaler, der særligt synes at være relateret til knoglesmerter [11] hvor κ -opioidreceptorerne spiller en væsentlig rolle i hæmmende signaler, der er relateret til viscerale smerter. [12] Specielt i det sensibiliserede nervesystem samt ved viscerale smerter adskiller opioiderne sig fra hinanden. Eksempelvis synes oxycodon at have en differentieret og markant bedre effekt på viscerale smerter end morfin i normale ækvieffektive doser.

Opioiderne udøver således forskellige effekter i forskellige smertetyper og væv.

Effekt

Stærke opioider

Der er identificeret et Cochrane review fra 2003, hvor man har sammenlignet hhv. depotmorfin og almindelig morfin med andre opioider til behandling af cancersmerter (Wiffen 2003), samt flere sammenlignende studier på fortrinsvis cancersmerter eller postoperative smerter (nociceptive). Der er ikke fundet undersøgelser på neuropatiske smerter, hvor de forskellige opioider er sammenlignet. Se baggrundsnotat for neuropatiske smerter.

I det følgende gennemgås studier, hvor effekten af de forskellige opioider er sammenlignet med morfin eller evt. andre opioider.

Alle patienter kan smertelindres med stærke opioider, da det er et spørgsmål om at titrere til effekt, men langt fra alle patienter tolererer alle opioider. Der vil derfor være patienter, der oplever svære opioidbivirkninger inden den analgetiske effekt indtræder. Hovedparten af alle kliniske undersøgelser på opioider, anvender smertestillende effekt som primært effektmål, hvilket gør differentieringen af opioiderne kompliceret. Grunden til, at den smertestillende effekt er valgt som effektmål, kan begrundes i, at der i dag ikke findes validerede måleredskaber, som kan differentiere opioidernes bivirkningsprofiler. Eneste undtagelse er måleredskaber for opioidinduceret obstipation (jf. PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms Questionnaire) og BFI (Bowel Function Index)).

Oxycodon/naloxon er derfor det eneste opioid-præparat, der i flere kliniske randomiserede undersøgelser har differentieret sig fra konventionelle opioider. Oxycodon/naloxon har en dokumenteret klinisk signifikant reduktion af gastrointestinale bivirkninger hos patienter i opioidbehandling.

Morfin

Der savnes en klinisk gennemgang af morfin.

Oxycodon

Der er fundet 4 randomiserede studier, hvor peroral morfin og oxycodon er sammenlignet hos patienter med cancersmerter. Den smertestillende effekt findes ikke signifikant forskellig når stofferne anvendes i det relative ækvipotensforhold morfin:oxycodin 1,5:1.

Tablet Morfin:Tablet oxycodon = 1,5:1 (Kalso 1990).

Depotmorfin:Depotoxycodon = 1,4:1 (Mucci LoRusso 1998).

Depotmorfin:Depotoxycodon = 1,5:1 (Bruera 1998)

Depotmorfin:Depotoxycodon = 1,5:1 (Heiskanen 1997).

Ovennævnte Kalso reference (1990), er en sammenligning af tablet morfinbehandling versus oxycodon injektionsvæske administreret peroralt, altså en oxycodon formulering uden kendt biotilgængelighed.

Hovedparten af ovennævnte publikationer bygger ligeledes på cross-over design, og er derfor ikke velegnet til at estimere ækvieffektiv dosis forhold for morfin og oxycodon. Det angives af én af forfatterne [13], at den generelle ækvieffektive dosis for morfin:oxycodon i pågældende undersøgelse bør tilskrives 2:1.

Et enkelt studie hos patienter med cancersmerter tydede på, at PCA morfin var mere potent en oxycodon (gennemsnitlig akkumuleret dosis: Morfin 75 mg. Oxycodon 84 mg), men dette er baseret på kun 20 patienter. [14]

Som udgangspunkt bør generelle ækvieffektive opioiddoser til non-maligne og postoperative smerter ikke estimeres på baggrund af undersøgelser med cancersmerter, da stor inter- og intravariabilitet af opioidernes analgetiske effekt er vist i cancer patienter. Flere undersøgelser viser, at denne store variation i inter- og

intravariabilitet kan være relateret til patientkarakteristika; eksempelvis smertetyper (nociceptive, neurogene og/eller viscerale), alder, køn, race, nyre- og leverfunktion, samtidig indtag af anden medicin samt udviklingen af cancersygdommen. [15], [16], [17] .

At der er stor intervariabilitet af opioidernes analgetiske effekt ved behandling af cancersmerter bekræftes da også ved, at der udover de af IRF ovenstående refererede undersøgelser, ligeledes findes kliniske undersøgelser på patienter med cancersmerter, der angiver ækvieffektive opioiddoser peroralt for morfin:oxycodon på 2:1 [18] og 1,7:1 [19]

En postoperativ undersøgelse angiver ækvieffektiv morfin:oxycodon peroralt doser på 2,0:1 [20].

Denne forskel gør, at undersøgelser på cancerpatienter ikke bør danne grundlag for fastsættelsen af ækvieffektive opioiddoser i non-maligne og svære post-operative smerter.

De ækvieffektive opioiddoser for peroralt morfin:oxycodon på 2:1 er efterfølgende bekræftet i eksperimentelle smertemodeller i kroniske pankreatit patienter, såvel som på raske undersøgelsespersoner. [12], [21]. De ækvieffektive perorale opioiddoser for morfin:oxycodon på 2:1 angiver, at oxycodon har fordele i et sensibiliseret smertesystem, som f.eks. ved inflammation i vævet. En sensibilisering af smertesystemet og ækvieffektive opioiddoser for morfin:oxycodon på 2:1 i både hud, muskel og viscera er efterfølgende blevet bekræftet i en anden eksperimentel undersøgelse i raske undersøgelsespersoner.[22]

På baggrund af ovenstående må de perorale ækvieffektive opioiddoser for morfin:oxycodon som udgangspunkt angives til 2:1 i non-maligne samt svære post-operative smerter.

For postoperative smerter er der fundet 3 studier, hvor morfin og oxycodon administreret iv via gentagen bolus eller PCA-pumpe er direkte sammenlignet. I et studie, hvor 50 patienter havde gennemgået forskellige operationsformer (plastikkirurgisk rekonstruktion af brystet eller større rygoperation) angives, at ækvipotensforholdet mellem morfin og oxycodon formentlig er 1:1 (Silvasti 1998). I et nyere studie af kvinder som havde gennemgået laparoskopisk hystererektomi angiver forfatterne en signifikant forskel i smertelindring på ca. 8 mm efter 1 time til fordel for oxycodon, svarende til en forskel i relativ risikoreduktion i smerteintensitet mellem grupperne på ca. 15%, hvilket næppe er klinisk relevant. I tidsintervallet 2-24 timer er der ingen signifikant forskel. Den akkumulerede dosis var Morfin 22 mg. Oxycodon 13,3 mg svarende til et ækvipotent dosisforhold på 1,7:1 (Lenz 2009). Dette fund stemmer overens med resultatet af et tidligere studie, hvor 39 patienter havde gennemgået åben abdominalkirurgi, opnåede samme smertestillende effekt af hhv. morfin og oxycodon i dosisforholdet 1,6:1 (Kalso 1991).

Det ækvieffektive dosisforhold mellem iv- administreret morfin og oxycodon synes derfor at være tættere på 1,5:1 end 1:1 ved især postoperativ behandling af viscerale smerter.

I studier, hvor der anvendes en eksperimentiel model til simulering af viscerale smerter hos 10-24 raske forsøgspersoner findes signifikant bedre effekt af 15 mg oxycodon end af 30 mg morfin givet som mikstur, hvilket antyder, men ikke beviser, en mulig fordel af oxycodon ved viscerale smerter, og at det ækvieffektive potensforhold ved viscerale smerter for peroral morfin/oxycodon er 2:1 - altså højere end for behandling af cancersmerter, hvor forholdet er 1,5:1 (Staafl 2006 og 2007).

Afsnittet omtales ovenfor i forbindelse med omtale af perorale ækvieffektive doser.

For oxycodon sammenlignet med andre opioider findes ingen signifikante forskelle fra hydromorfon. Det angives, at 2 patienter i hydromorfongruppen oplevede hallucinationer mod ingen i oxycodongruppen (Hagen 1997).

Dokumentationen for oxycodons effekt på neuropatiske smerter er alene baseret på placebo kontrollerede studier (se baggrundsnotat for neuropatiske smerter).

Oxycodon/naloxon

Oxycodon/naloxon er det eneste opioid, der er godkendt til behandling af stærke smerter og samtidig modvirker opioidinduceret obstipation. Oxycodon/naloxon giver en såvel statistisk signifikant som klinisk relevant reduktion af opioidinduceret obstipation sammenlignet med oxycodon depottabletter, og sandsynligvis også sammenlignet med andre stærke opioider. Oxycodon/naloxon medfører en signifikant forbedring i mave-tarmfunktionen allerede efter én uge. I 12 måneders langtidsundersøgelser opretholdes patienternes normale mave-tarm funktion. [9], [23], [3]

Peroralt depot administreret naloxon blokerer opioidreceptorerne lokalt i mave-tarm-kanalen således, at opioidet (oxycodon) ikke virker obstiperende. Administreret oralt undergår naloxon en omfattende (minimum 97 %) first-pass metabolisme, hvorfor den systemiske biotilgængelighed er ubetydelig. Grundet naloxons lave systemiske biotilgængelighed efter oral administration, udøves den antagonistiske effekt udelukkende lokalt i mave-tarm-kanalen, og den analgetiske effekt af oxycodon påvirkes således ikke.

Flere større kliniske undersøgelser dokumenterer, at oxycodon/naloxon har færre gastro-intestinale bivirkninger uden at oxycodons analgetiske effekt kompromitteres.

Derudover gør tilstedeværelsen af naloxon i oxycodon/naloxon, at risikoen for misbrug af oxycodon/naloxon nedsættes væsentligt. Dette skyldes især, at det ikke er muligt at adskille oxycodon og naloxon, med de separationsmetoder, der er tilgængelige. Misbrug af oxycodon/naloxon tabletter vil medføre akutte abstinenssymptomer eller øge allerede eksisterende abstinenssymptomer. Risikoen for misbrug af oxycodon/naloxon, kan derfor betragtes som værende meget lav og potentielle misbrugeres efterspørgsel derfor yderst begrænset [10].

Hydromorfon

I et randomiseret crossoverstudie fandt man ingen forskel i forbruget af medicin mod gennembrudssmerter hos patienter, der fik hhv. morfin og hydromorfon depotpræparater (Moriarty 1999).

I et Cochrane review, hvor man sammenlignede effekten af hydromorfon med andre opioider, konkluderes det, at der ikke synes at være væsentlige forskelle på morfin og hydromorfon mht. effekt, bivirkninger eller patientpræferencer, men at de fleste studier er for små til at kunne måle en reel forskel. Det er ikke været muligt at beregne ækvipotensforholdene mellem hydromorfon og morfin, i det forholdet varierer fra 1:5-10 i de enkelte studier (Quigley 2002).

Fentanyl

Der er fundet 2 ublindede randomiserede studier, hvor man har sammenlignet transdermalt administreret fentanyl med oralt administreret depotmorfin (Ahmedzai 1997; Wong 1997). Ingen af studier fandt forskel i smertescore (Ahmedzai 1997, Wong 1997). I det ene studie fandtes flere tilfælde af behandlingskrævende gennembrudssmerter og større behov for optitrering i fentanylgruppen (Ahmedzai 1997).

Metadon

Der er ikke fundet effektstudier mellem morfin og metadon. Bemærk at omregningsforholdene er meget usikre (Pereia 2001).

Nicomorfin

Der er ikke fundet relevante Cochrane reviews eller sammenlignende studier mellem nicomorfin og morfin eller mellem nicomorfin og andre opioider.

Svage opioider

Svage opioidanalgetika er i monoterapi ikke mere effektive end monoterapi med paracetamol eller NSAID. Ofte kombineres stofferne fra de 3 præparatergrupper med forventning om at opnå en additiv effekt.

Kodein

Kombinationen af paracetamol 1g med kodein 60 mg giver en marginal ekstra smertestillende virkning (NNT ca 7 for forskellen mellem paracetamol 1000 mg og paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg) (Moore 1997 og 2001, Zhang 1996, de Craen 1996).

Tramadol

Tramadol er klassificeret som et opioid, men øger, ligesom antidepressiva, også mængden af serotonin og noradrenalin.

Effekt på neuropatiske smerter og fibromyalgi er demonstreret i placebokontrollerede studier, men er ikke sammenlignet med hverken opioider eller antidepressiva. Se baggrundsnotat for neuropatiske smerter.

Effekten på nociceptive (postoperative) smerter er ikke entydig forskellig fra placebo i de forskellige studier.

I en meta-analyse af Moore et al findes $NNT=4,8$ for tramadol 100 mg. Til sammenligning var NNT 4,6 for paracetamol 1000 mg. I sammenlignende studier mellem tramadol og paracetamol (min. 4 studier) og tramadol og NSAID findes ikke entydige forskelle i effekten. I sammenlignende studier findes effekten af tramadol (100 mg) på linie med kombinationen af kodein og paracetamol (60/1000 mg) (Muller 1998) og buprenorfin (Brema 1996), men lidt bedre effekt end for dextropropoxyfen (100 mg) (Jensen 1994).

Der er udført en række sammenlignede studier mellem morfin og tramadol til postoperative smerter og cancersmerter. Nogle finder ringere effekt af tramadol (fx Leppart 2001, Houmes 1992, Naguib 1998). Andre finder ligeværdig effekt (fx Wilder-Smith 1994, Engelhardt 2003, Eurolcay 2003).

Dextropropoxyfen

I et Cochrane review estimeres NNT for dextropropoxyfen 65 mg ift. placebo til 7,7 (50 % postoperativ smertereduktion), mens kombinationen med paracetamol 650 mg estimeres til 4,4 overfor placebo (Moore 1999).

Buprenorfin

Effekten af sublingualt administreret buprenorfin er dokumenteret i flere mindre sammenlignende studier med morfin. Effekten af depotplasteret er alene sammenlignet med placebo. Det er uvist, om der kan opnås samme maksimaleffekt med buprenorfin som af morfin.

Adskillige kliniske undersøgelser bekræfter, at buprenorphin i klinisk relevante doser udøver effekt som en μ -opioidagonist. Selv i form af sublingual formulering, der doseres i meget større doser end transdermal buprenorphinbehandling (milligram vs. mikrogram), opnås analgesi svarende til μ -opioidagonist [24], [25].

Bivirkninger

Såfremt IRF skønner at NNT i forhold til effekt og NNH i forhold til bivirkninger er relevant, bør denne værdi angives for alle opioider og ikke kun i oxycodon/naloxon afsnittet nedenfor.

Der er i enkelte studier fundet mindre, men ikke konsistente forskelle i bivirkninger mellem morfin og andre opioider. Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er holdepunkter for klinisk betydende forskelle i bivirkninger som kvalme, opkastning, obstipation, kløe, hallucinationer, sedation og toleransudvikling. Nedenfor gennemgås resultater af de sammenlignende studier.

Ingen kliniske undersøgelser med stærke eller svage opioider, med undtagelse af oxycodon/naloxon undersøgelserne, er designet til at vise forskel i forekomsten af bivirkninger (primært endepunkt). Sammenfattende viser oxycodon/naloxon undersøgelserne, at patienter i behandling med oxycodon/naloxon opnår en normal mave-tarmfunktion, mindre kvalme og abdominalsmerter (se endvidere nedenfor i afsnittet "Oxycodon+naloxon"). Mindre end 10 % af patienterne i oxycodon/naloxon-behandling havde behov for samtidig fast lakserende behandling, hvor op mod 90 % af patienter i behandling med konventionel opioid-

behandling vides at lide af opioidinduceret obstipation [26], [27], [28]. Laksantiabehandling påfører patienter generende og i visse tilfælde irreversible bivirkninger, hvorfor vedvarende behandling med laksantia også frarådes [29].

Morfin

En specifik beskrivelse af morfins bivirkninger og misbrugspotentiale savnes.

Oxycodon

Kvalme: I et crossover-studie, hvor man sammenlignede almindelige morfin tabletter med oxycodon tabletter hos cancerpatienter med metastaser og svære smerter fandtes signifikant flere episoder med kvalme for morfin end for oxycodon (12 versus 7) (Kalso 1990). I studiet indgik imidlertid kun 20 patienter. I studier, hvor man anvender depotformuleringerne af morfin og oxycodon er der ikke fundet denne forskel (Mucci LoRusso 1998, Bruera 1998, Heiskanen 1997). I sidstnævnte studie fandtes signifikant flere tilfælde af opkastning i morfingruppen, hvorimod der var signifikant flere tilfælde af obstipation i oxycodongruppen, men altså ingen forskel i kvalme (Heiskanen 1997)

Hallucinationer: I to studier med cancerpatienter forekom hhv. 2 og 3 episoder med hallucinationer i morfingruppen mod ingen i oxycodongruppen, men forskellene er ikke signifikante (Kalso 1990, Mucci LoRusso 1998).

Kløe: I et studie med cancerpatienter konkluderer forfatternet, at scoren for kløe var lavere for depotoxycodon end for depotmorfin ($p < 0,044$). Ved nærmere gennemgang af artiklen fremgår det dog, at sværhedsgraden af kløen var meget lav (< 20 mm målt på en 100 mm skala). Forskellen var endvidere kun signifikant ved et enkelt måletidspunkt (3 timer efter første dosis) (Mucci LoRusso 1998). I de øvrige studier ses der ikke forskel på kløe (Kalso 1990, Bruera 1998)

Sedation: Ingen af de 4 ovennævnte studier med cancerpatienter finder forskel i sedation mellem morfin og oxycodon. I et studie med iv. behandling af postoperative smerter fandt man kun signifikant forskel til fordel for oxycodon når alle målinger blev lagt sammen, mens der ikke var signifikant forskel i målinger på de enkelte tidspunkter. Sedation blev i gennemsnit angivet som mild til moderat (Lenz 2009).

Misbrugspotentiale: Undersøgelser fra USA antyder, at oxycodon har et større misbrugspotentiale end morfin. Det er bl.a. vist, at andelen af misbrugere per indløst recept er større for oxycodon end for morfin (Cicero 2007), samt at narkomaner foretrækker oxycodon fremfor morfin (Davis 2008). For yderligere information se notat om oxycodon og misbrugspotentiale

Der er ingen dokumentation for, at oxycodon har større misbrugspotentiale end morfin. Alle konventionelle opioider - stærke såvel som svage - kan misbruges. Derimod synes risikoen for misbrug og ulovlig anvendelse af oxycodon/naloxon at være lavere end den risiko, der er forbundet med øvrige opioider, på baggrund af tilstedeværelsen af naloxon. Oxycodon/naloxon formuleringen består af en dobbelt-polymer matrix, som ikke kan adskilles med kendte separationsmetoder (f.eks. syre, base, opløsningsmidler). Derfor er det meget sandsynligt, at naloxon vil give voldsomme abstinenser, hvis oxycodon/naloxon misbruges parenteralt, intranasalt eller peroralt af personer, som er afhængige af opioid-receptor-agonister, såsom heroin, morfin, oxycodon, metadon m. fl. På baggrund af den store andel af naloxon i oxycodon/naloxon (oxycodon:naloxon forholdet 2:1), må det forventes, at opioidafhængige, der misbruger oxycodon/naloxon, vil opleve akutte abstinenssymptomer eller forværring af allerede eksisterende abstinenssymptomer. Rapporter herom er blevet indberettet til europæiske myndigheder. [10;10]

Oxycodon + naloxon

Formålet med at kombinere oxycodon med naloxon (Targin) er, at reducere forekomsten af opioidinduceret obstipation, idet naloxon blokerer de opioidfølsomme receptorer i tarmen. I et studie, hvor kombinationen af oxycodon/naloxon blev sammenlignet med oxycodon alene, fandtes da også en signifikant ændring i det såkaldte Bowel Function Index (BFI). Forfatterne angiver endvidere forskellen som klinisk relevant, men den

absolutte risikoreduktion fremgår ikke af artiklen, hvorfor NNT for, hvor mange patienter der opnår af en klinisk relevant effekt ($BFI > 12$) ikke kan beregnes. Laxantia var tilladt som "rescue-medication". Kombinationen af oxycodon/naloxon er ikke undersøgt overfor patienter som samtidig er i fast laxantiabehandling, og studierne viste da også, at 31% af de patienter som fik kombinationen oxycodon/naloxon, fortsat havde behov for supplerende laxantia. I oxycodongruppen var tallet 55% (Simpson 2008). I et andet studie, hvor man ligeledes sammenlignede oxycodon+naloxon med oxycodon alene var antallet af dage med laxantiaindtag ikke væsentligt forskelligt mellem grupperne (7,85% v. 10,36%). Forskellene i NNH for obstipation opgjort som bivirkning kan beregnes til hhv. 23 og 29 i de to studier (Simpson 2008, Vondracova 2008).

Intet andet opioid end oxycodon/naloxon har dokumenteret, at det kan modvirke opioidinduceret obstipation. Netop den gastro-intestinale bivirkning er en af de få blivende opioidinducerede bivirkninger, som foruden markant reduceret livskvalitet, ligeledes reducerer effekten af smertebehandlingen med op til 30 % [30], [31] og forringer compliance.

IRF angiver, at: *"31% af de patienter som fik kombinationen oxycodon/naloxon, fortsat havde behov for supplerende laxantia"*. Det pointeres, at såfremt patienterne blot én gang i løbet af undersøgelsesperioden har anvendt laksantia, vil dette blive registreret og medregnet i de 31 %. I gennemsnit indtog hver patient i oxycodon/naloxon-behandling i alt 1,8 tablet (5 mg bisacodyl) i løbet af de første 4 uger af den dobbelt-blindede fase, dvs. mindre end 2 tabletter totalt på en måned. Dette yderst begrænsede forbrug af laksantia skal sammenholdes med den statistisk signifikante og klinisk relevante forbedring af mave-tarmfunktion hos patienter i behandling med oxycodon/naloxon, som også ses i denne undersøgelse. [3]

IRF angiver endvidere, at: *"I et andet studie, hvor man ligeledes sammenlignede oxycodon+naloxon med oxycodon alene var antallet af dage med laxantiaindtag ikke væsentligt forskelligt mellem grupperne (7,85% v. 10,36%). Forskellene i NNH for obstipation opgjort som bivirkning kan beregnes til hhv. 23 og 29 i de to undersøgelser (Simpson 2008, Vondrackova 2008)"*. Det skal pointeres, at undersøgelsen publiceret af Vondrackova havde smerte og ikke obstipation som primært endepunkt. I publikationen af Simpson var BFI det primære endepunkt, og det er således ikke relevant at beregne NNH for obstipation angivet som bivirkning ud fra disse publikationer.

Den til grundliggende undersøgelsesrapport for Simpsons publikation indeholder imidlertid de data, der kræves for at udregne NNT og NNH værdierne (se bilag 1):

Ved en ændring i BFI på mere end -12, findes ændringen klinisk relevant for patienten. I *Simpson (2008)* var BFI det primære endepunkt, og det er derfor relevant at beregne NNT i forhold til obstipation. Denne blev fundet til $NNT = 4,8$ ved "visit 4" (se bilag 1). Generelt anses en lav NNT værdi for at være værdifuld og en funden NNT på under 5, må anses for at være så lav, at fordelene ved den ene behandlingsform er klinisk relevant i forhold til den behandlingsform, der sammenlignes med. Her er fordelene ved oxycodon/naloxon fundet klinisk relevant sammenlignet med oxycodon målt som ændring af BFI, som udtryk for graden af obstipation.

I et studie med obstipation som det primære endepunkt og hvor patienterne havde mulighed for at indtage laksantia som "rescue medication" skal NNH således beregnes ud fra indtaget af laksantia. I denne undersøgelse er NNH fundet til -4,2 (se bilag 1). En negativ NNH værdi angiver, at der er flere bivirkninger, her i form af højere indtag af laksantia, i kontrolgruppen (oxycodon) sammenlignet med oxycodon/naloxon gruppen.

IRF angiver i rekommandationslistens indledning, at: *"Der savnes endvidere sammenlignende studier med patienter i fast laxantiabehandling"*. I en nyligt udarbejdet metaanalyse af to større randomiserede, dobbelt-blindede undersøgelser, undersøgte man mave-tarmfunktionen hos patienter behandlet med

oxycodon/naloxon uden samtidig brug af laksantia vs. patienter behandlet med oxycodon depottablet og laksantia [32]. Den dobbeltblinde fase af undersøgelserne er publiceret af Simpson et al.[3] hhv. Löwenstein et al[9].

Hovedkonklusionerne i metaanalysen viser, at patienter i behandling med oxycodon/naloxon, som ikke fik laksantia har signifikant bedre mave-tarmfunktion sammenlignet med patienter i behandling med oxycodon depottablet, som samtidig fik laksantia. Resultaterne er såvel statistisk signifikante som klinisk relevante.

Efter den dobbelt-blindede fase i ovennævnte to undersøgelser, havde patienterne mulighed for at fortsætte i en åben fase varende 12 måneder. Alle patienter blev behandlet med oxycodon/naloxon (heriblandt patienter tidligere behandlet med oxycodon depottablet i den dobbelt-blindede fase). Allerede efter én uges behandling i den åbne fase havde under 10 % af patienterne i oxycodon/naloxon-behandling behov for regelmæssig lakserende behandling. I undersøgelserne er det ikke opgjort, hvor stor en andel af disse, der havde brug for lakserende behandling pga. obstipation af anden årsag end opioidinduceret obstipation.

Det er imidlertid vigtigt at bemærke, at det ikke kan forventes, at oxycodon/naloxon kan behandle obstipation forårsaget af behandling med anden medicin end opioider, idiopatisk obstipation o. lign. Det skal understreges at omkring 10 % af befolkningen er obstiperet af anden årsag end pga. behandling med opioider[5;33]. Oxycodon/naloxon modvirker den opioidinducerede obstipation, som den godkendte indikation foreskriver. Hos nogle patienter kan man derfor forvente, at der vil være behov for supplerende behandling med laksantia. Ca. 10 % af patienter der er i behandling med oxycodon/naloxon, og som har brug for behandling med laksantia, er således forventeligt.

Sammenlignet med opioider i kombination med et eller flere laksantia, hvor laksantiadosis ofte skal titreres, skiftes til eller suppleres med et andet laksantium på grund af utilstrækkelig effekt eller bivirkninger, vil administration af oxycodon/naloxon medføre en compliancemæssig fordel.

Hydromorfon

I 2 studier findes en lavere incidens af kløe for hydromorfon end for morfin (Chaplan 1992, Gooddarzi 1999), hvilket dog ikke genfindes i andre studier.

Fentanyl

I et randomiseret, men ikke dobbeltblindet, studie så det ud til, at fentanyl var mindre sederende end morfin i både dag- og nat tid og gav signifikant mindre obstipation (Ahmedzai 1997). I 1 mindre studie med 40 patienter fandt man ingen forskel i bivirkninger (Wong 1997).

Metadon

I et studie klagede flere, af de patienter som fik almindelige morfintabletter, over mundtørhed end de, der fik metadon. Omvendt klagede flere af de metadonbehandlede over hovedpine (Ventafridda 1986).

Buprenorfin

Der er ikke evidens for, at buprenorfinplaster giver færre CNS-bivirkninger eller mindre fald/frakturrisiko end depotmorfin. Erfaringsmæssigt oplever nogle klinikere, at buprenorfinplaster i lav dosis giver mindre konfusion hos ældre, mens andre ikke oplever forskel. Der er dog enighed i specialistgruppen om, at en mulig forskel alene skyldes, at buprenorfin er markedsført i meget lave doser, og at den forskel som af og til observeres i klinikken alene skyldes den meget lave dosis. Laveste styrke af buprenorfinplaster er 5 mikrogram per time, hvilket svarer til kun 5-10 mg morfin per døgn - en dosis som meget sjældent anvendes i praksis (medstat.dk).

Det er netop de lave styrker af buprenorphin depotplaster, som gør det til et hensigtsmæssigt valg, navnlig til den ældre population. Ingen andre opioider - svage eller stærke - kan døgndoseres så lavt som buprenorphin depotplaster. Formålet med enhver medicinsk behandling i alle aldersgrupper, men især hos de ældre, er at administrere den lavest mulige dosis, som giver tilstrækkelig terapeutisk effekt i hele dosisintervallet med et minimum af bivirkninger.

En sikkerhedsprofil, som synes særlig relevant for den ældre smertepatient, der bl.a. er sårbar over for bivirkninger. Denne patientgruppe kræver ofte kun en lille dosis opioid for at opnå en tilstrækkelig smertelindrende effekt.

Buprenorphin adskiller sig ydermere fra øvrige opioider, ved at buprenorphins farmakokinetik ikke ændres hos patienter >75 år [34] ligesom det er vist, at buprenorphin kan anvendes til patienter med nyreinsufficiens uden dosisjustering [35], [34], [36], [6], hvilket ofte gør buprenorphin depotplaster i lave styrker til et hensigtsmæssigt valg med en favorabel sikkerhedsprofil til den ældre patient med vedvarende moderate smerter [37].

Buprenorphin har desuden et lavt potentiale for lægemiddelinteraktioner: In vitro undersøgelser viser, at sandsynligheden for interaktioner med andre CYP-metaboliserede lægemidler er ringe [35], [6], hvilket ofte er væsentligt i behandling af den ældre smertepatient, der typisk er i behandling med flere forskellige lægemidler, hvorved risiko for eventuelle lægemiddelinteraktioner øges.

Ketobemidon

Misbrug af Ketogan er en velkendt problematik, men der er ikke kliniske studier som kan belyse, om den euforiserende virkning er større end for morfin.

Sikkerhed ved nyresvigt

Metadon, fentanyl og formentlig også buprenorfin (jf det godkendte SPC) vurderes at være de sikreste behandlingsalternativer til nyreinsufficiente. Oxycodon og hydromorphon kan anvendes med forsigtighed og under tæt kontrol af behandlingen. Morfin bør undgås ved svær nyresvigt (pga. aktiv metabolit, som udskilles renalt) og hos dialysepatienter (akkumulering af aktiv metabolit indtil næste dialyse) (Dean 2004).

Der er ikke behov for dosistilpasning af buprenorphin til patienter med nedsat nyrefunktion [35], [34], [36], [6]. Ny dokumentation bekræfter endvidere, at buprenorphins farmakokinetik ikke ændres hos patienter på selv 75 år og opfefter [3]. Størstedelen af ældre lider af nedsat nyrefunktion, hvilket gør buprenorphin til et hensigtsmæssigt valg.

Derimod bør IRF overveje, om fentanyl bør indgå som en rekommandation, da der er risiko for fentanyl-toksicitet ved nedsat nyrefunktion (jf. SPC).

Svage opioider

Kombinationen af ASA eller paracetamol med kodein giver større risiko for bivirkninger såsom kvalme, svimmelhed, sedation og obstipation (de Craen 1996).

Tramadol er giver muligvis mindre risiko for respirationsdepression, obstipation og sedation end morfin. I forhold til dextropropoxyfen ses mere opkastning og kvalme for tramadol (Jensen 1994).

Interaktioner

Tramadol har qua sin virkningsmekanisme en mulig interaktion med antidepressiva med mulig risiko for serotonin syndrom. Endvidere medfører interaktion med warfarin eller fenprocoumon at dosis skal justeres. Da kodein er et prodrug som skal aktiveres af CYP2D6, vil samtidig behandling med fluoxetin eller paroxetin blokere for den ønskede analgetiske effekt.

Praktiske forhold

Morfina med kort virkningsvarighed indebærer større risiko for afhængighed. Ved længerevarende behandling bør altid anvendes et depotpræparat. De fleste opioider findes som en depotformulering i form af depottabletter/kapsler eller depotplastre. Depotplastre er vanskeligere at dosistitrere end depottabletter.

Specialistgruppen har diskuteret om oxycodon har en klinisk relevant farmakokinetisk fordel sammenlignet med morfin. Baggrunden herfor skulle være en mere forudsigelig farmakokinetik på grund af højere biotilgængelighed (60-80 % mod 20-60 %) og mindre variation fra patient til patient (Colucci 2001). Forskellen er ikke vist i kliniske studier, og specialistgruppen har ikke fundet denne forskel klinisk relevant, idet den ikke kommer til udtryk i de klinisk sammenlignede studier.

Oxycodons farmakokinetiske såvel som farmakodynamiske fordele i kraft af den perorale biotilgængelighed på 60-87 %, med en minimal variation fra patient til patient og en hurtigere indsættende effekt har vist at have klinisk relevans i forbindelse med især den postoperative smertebehandling i Danmark.

Oxycodons relativt snævre variation i biotilgængeligheden betyder, at klinikere kan behandle med den rette smertestillende dosis ved begyndelsen af smertebehandlingen til langt hovedparten af patienterne. Modsat morfin, som har en biotilgængelighed ved oral administration på 20-60 % [38] og derved medfører stor såvel intervariabilitet som intravariabilitet [39]. I smertebehandlingen betyder det, at en uforudsigelig variation af den analgetiske effekt fra patient til patient, vanskeliggør en optimal smertebehandling ved start af morfinbehandlingen. Man er af sikkerhedsmæssige grunde nødsaget til at starte på en lav morfin dosering, for ikke at overdosere den enkelte patient og derefter gradvis at titrere dosis over dage, til den rette smertestillende dosis er nået. Tiden til optimal effekt for den enkelte smertepatient kan således forlænges unødigt.

Ifølge et farmakokinetisk studie kan depotoxycodon muligvis optrappes marginalt hurtigere end depotmorfin (Reder 1996), men det er ikke vist i kliniske studier. Specialistgrupper mener derfor ikke, at dette argument bør medføre valg af depotoxycodon frem for depotmorfin.

Den tid, det tager at opnå konstant plasmakoncentration, er afgørende for, hvor hurtigt en patient kan titreres til en sufficient dosis. Da der opnås steady state med oxycodon inden for 24 timer [9], kan oxycodon depottablet titreres dagligt, til optimal effekt opnås.

For morfins depotformulering er det derimod ikke klarlagt, hvornår den enkelte patient opnår konstant plasmakoncentration og derved kan optitreres til en højere dosis, hvis nødvendigt. På baggrund af et begrænset antal case-rapporter [40], [41] synes tid til konstant plasmaniveau at tage mellem 3 og 5 dage. Dvs. at man reelt først bør dosistitrere morfin depotformulering hver 3. til 5. dag, for at hindre risiko for overdosering. Dette giver klinisk unødige udfordringer specielt postoperativt i form af længere tid til smertedækning, mobilisering samt længere indlæggelsesforløb sammenlignet med oxycodon-behandling.

Biotilgængeligheden af opioider falder når dosis stiger. Nogle klinikere har erfaret, at det ikke altid er tilstrækkeligt at dosere depotmorfin 2 gange daglig, hvorimod det samme problem ikke er tilfældet med OxyContin. Dette er ikke i overensstemmelse med kliniske studier. I et studie, hvor man sammenlignede depotmorfin med depotoxycodon fandt man, at 44% af patienterne i oxycodongruppen tog medicinen 3 eller 4 gange daglig, hvorimod ingen af patienterne i morfingruppen overskred det af FDA godkendte doseringsinterval (1 eller 2 gange daglig) (Nicholson 2006).

Der er i dag ikke evidens fra kliniske undersøgelser for, at OxyContin skal doseres oftere end 2 gange dagligt. Nicholson publikationen, som IRF refererer, er en explorativ undersøgelse, hvis resultater derfor i bedste fald er hypotesegenererende. Morfin-præparatet i denne undersøgelse er en såkaldt "once daily" formulering, med virkningsvarighed op til 24 timer. OxyContin, som der sammenlignes med, har en virkningsvarighed på 12 timer. 23 patienter fuldførte undersøgelsen i morfin-behandling, 32 i OxyContin-behandling. I undersøgelsens design var det ikke muligt at øge dosis for OxyContin – modsat morfin – og derfor var de som alternativ nødt til at øge antallet af doser. Disse forhold understreges da også af forfatterne i afsnittet om undersøgelsens begrænsninger (side 1512).

Når klinikere har erfaring for, at depotoxycodon oftere end depotmorfin kan nøjes med en 2 gangs dosering, er det sandsynligvis et udtryk for at det, som tidligere nævnt, er enklere at forudsige den tilstrækkelige depotoxycodon dosis for den enkelte patient, da inter- og intravariabiliteten for oxycodon er minimal sammenlignet med morfin.

I et ublindet studie, hvor man sammenlignende en nyere formulering depotmorfin beregnet til engangsdosering med depotformuleringen af oxycodon administreret 2 gange daglig hos opioidnaive patienter med kroniske rygsmerter fandt man til gengæld en signifikant bedre smertestillende effekt af morfin end af oxycodon (Rauck 2006).

Der er således ikke evidens for, at depotoxycodon kan doseres færre gange daglig end depotmorfin, og det er specialistgruppens erfaring, at dosering 2 gange daglig er tilstrækkeligt.

I praksis foretages ofte skift mellem de forskellige opioider pga. mangelfuld effekt eller bivirkninger, men rationalet herfor er mangelfuldt belyst i litteraturen (Quigley 2004). Flere ukontrollerede undersøgelser tyder dog på, at patienter som ikke kan behandles suffieient med ét opioid pga. manglende effekt eller bivirkninger kan have gavn af at skifte til et andet opioid. Mekanismen bag den bedre effekt ved skift er ukendt og der er ikke basis for at fremhæve nogle opioider frem for andre (Aurilio 2009). Der er endvidere erfaring for, at dosis kan reduceres ved skift fra et opioid til et andet.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Lena Lundorff (Dansk Selskab for Palliativ Medicin)
- Michael Kamp-Jensen (Dansk Selskab for Intern Medicin)
- Mogens Pfeiffer Jensen (Dansk Reumatologisk Selskab)
- Marianne Metz Mørch (Dansk Selskab for Geriatri)
- Flemming W. Bach (Dansk Neurologisk Selskab)
- Mogens Wernberg (Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv medicin).

Referencer

- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;13:254-61.
- Aurilio C, Pace MC, Pota V et al. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28: 61.
- Brema F, Pastorino G, Martini MC et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 109-16.
- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:3222-9.
- Chaplan SR, Duncan SR, Brodsky JB, Brose WG. Morphine and hydromorphone epidural analgesia. *Anesthesiology* 1992;77:1090-4.
- Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Munoz A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics:

researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med* 2007; 8:157-70.

- Colucci RD et al. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001; 8: 231-6.
- de Craen AJM, Di Giulio GD, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, et al. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996; 313: 321-5.
- Davis WR, Johnson BD. Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 267-76.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004 ;28:497-504.
- Engelhardt T, Steel E, Johnston G et al. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 249-52.
- Erolcay H, Yuceyar L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 141-6.
- Goodarzi M. Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for postoperative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth* 1999;9:419-22.
- Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997;79:1428-37.
- Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A et al. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992; 74: 510-4.
- Jensen EM, Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis: A short term double-blind study. *Drug Investigation* 1994; 8:211-18.
- Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-46.
- Kalso E, Pöyhä R, Onnela P et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991; 35: 642-6.
- Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Pain medicine* 2009; 109: 1279-83.
- Leppart W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory* 2001;51:257-66.
- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70: 193-201.
- Moore RA Collins SL, Rees J et al. Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 1.
- Moore A. Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Library Document* 2001.

- Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Research* 1999;2:1-8.
- Mucci LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain* 1998;2:239-49.
- Muller FO, Odendaal CL, Muller FR et al. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 675-9.
- Naguib M, Seraj M, Attia M et al. Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1168-75.
- Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1503-14.
- Pereira J, Lawlor P, Vigano A et al. Equianalgesic dose ratios for opioids: A critical review and proposals for long term dosing. *Journal of pain and Symptom Management* 1991; 22: 672-87.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2002.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
- Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR et al. The ACTION study: a randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day extended-release morphine sulfate capsules (AVINZA) to twice-a-day controlled-release oxycodone hydrochloride tablets (OxyContin) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain. *J Opioid Manag.* 2006; 2: 155-66
- Reder R, Oshlack B, Miotto J et al. Steady-State Bioavailability of Controlled-Release Oxycodone in Normal Subjects. *Clinical Therapeutics* 1996; 18: 95-105.
- Silvasti M, Rosenberg P, Seppälä T et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 ; 42: 576-80.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24,12:3503-12.
- Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42: 383-90.
- Staahl C, Christrup LL, Andersen SD et al. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain.* 2006; 123: 28-36.
- Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1986; 1: 203-7.

- Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJM. Oral morphine for cancer pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003.
- Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology* 1994; 5 :141-6.
- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The Journal of Pain* 2008; 9: 1144-54.
- Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiologica Sinica* 1997;35:25-32.
- Zhang WY, Li WPA. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 261-82.

Litteratur Liste

- [1] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician 2008;11:S133-S153.
- [2] Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. J Pain Symptom Manage 2005;29:S2-S9.
- [3] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De AJ, Troy FJ, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. Curr Med Res Opin 2008;24:3503-3512.
- [4] Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother 2009;10:531-543.
- [5] Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. Gastroenterol Clin North Am 2007;36:687-711.
- [6] SPC. Norspan depotplaster. 2009.
- [7] Mundipharma AB. Data on file, systemic exposure of buprenorphine in the > 75 years as that in the 50-60 years group show similarities. 2011.
- [8] Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. A randomised controlled trial with prolonged-release oral

oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56-64.

- [9] Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-543.
- [10] Mundipharma R&D. Data on file, risk of abuse of oxycodon/naloxone seems to be very low. 2011.
- [11] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schuttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22.
- [12] Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123:28-36.
- [13] Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3222-3229.
- [14] Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-646.
- [15] Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 1998;83:1244-1250.

- [16] Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Houde RW. Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine. *Pain* 1983;15:191-200.
- [17] McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:236-244.
- [18] Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.
- [19] Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 2000;39:941-947.
- [20] Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:425-429.
- [21] Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:383-390.
- [22] Olesen AE, Upton R, Foster DJ, Staahl C, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Oral Oxycodone in a Human Experimental Pain Model of Hyperalgesia. *Clin Pharmacokinet* 2010.
- [23] Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56-64.
- [24] Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;3-8.

- [25] Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;9-14.
- [26] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
- [27] Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182:11S-18S.
- [28] Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009.
- [29] http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/laksa ntia_a07.htm. 2009.
- [30] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-1594.
- [31] Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-671.
- [32] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.
- [33] Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-1368.

- [34] Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain - safety aspects. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:115-125.
- [35] Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
- [36] Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
- [37] Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010.
- [38] SPC. Morfin DAK tableter. 2007.
- [39] Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB, Kaiko RF. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001;8:231-236.
- [40] Portenoy RK, Sciberras A, Eliot L, Loewen G, Butler J, Devane J. Steady-state pharmacokinetic comparison of a new, extended-release, once-daily morphine formulation, Avinza, and a twice-daily controlled-release morphine formulation in patients with chronic moderate-to-severe pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:292-300.
- [41] Lupsa et al. THE IMPORTANCE OF OPIOID TITRATION FOR CANCER PAIN RELIEF IN ONCOLOGY DEPARTMENT. Medical University 2011.

Bilag 4 - Survival on Morphine CR versus Oxycodone CR in opioid-naive patient suffering from non-malign pain, 2012.

Risk of opioid rotation in patients suffering from non-malignant pain. Is there a difference between oxycodone and morphine long-acting formulations?

Nationwide cohort study in Denmark

Christensen R¹, Bliddal H² & Vestergaard P³

¹ Senior Biostatistician, MSc, PhD, Musculoskeletal Statistics Unit (MSU), The Parker Institute, Copenhagen University Hospital, Frederiksberg, Denmark;

² Professor, DMSc, Head of the Parker Institute, Department of Rheumatology, Copenhagen University Hospital, Frederiksberg, Denmark;

³MD PhD DrMedSc Assistant Professor, The Osteoporosis Clinic, Department of Endocrinology and Internal Medicine (MEA), Aarhus University Hospital THG, Denmark.

Resumé

Formål:

Det primære formål var at bestemme risikoen for opioidrotation hos patienter med opioidkrævende non-maligne smerter, som startede behandling med enten depotoxycodon eller depotmorfin.

Det sekundære formål var at undersøge, om der var forskel i antal patienter, som forblev i den initiale opioidbehandling, og som efterfølgende stoppede behandlingen med al opioid.

Baggrund:

Opioidrotationer belaster generelt sundhedssystemet som følge af flere kontakter til egen læge, speciallæger samt andet sundhedspersonale. Ligeledes har opioidrotation omkostninger for den enkelte patient i form af mangelfuld smertelindring i rotationsperioden, som kan vare uger eller måneder.

Opioidernes forskellige farmakokinetiske og -dynamiske egenskaber såvel som den enkelte patients farmakogenetiske egenskaber har betydning for det specifikke opioids kliniske effekt hos den enkelte patient [1]. Stærke opioider er indicerede til behandling af moderate til svære opioidfølsomme smerter. Utilfredsstillende smertelindring og/eller intolerable bivirkninger fører ofte til opioidrotation [2,3]. Der er indtil videre ikke publiceret konklusive videnskabelige undersøgelser vedrørende hvorvidt der er forskel i antallet af smertepatienter, som formår at ophøre med behandling af henholdsvis depotoxycodon og depotmorfin [4].

Tilgængeligheden af de nationale sundhedsregistre i Danmark, ved Danmarks Statistik, giver en unik mulighed for at udføre national epidemiologisk forskning.

Metode:

Dette er en retrospektiv epidemiologisk undersøgelse baseret på data fra de nationale sundhedsregistre i Danmark. Data er indhentet for perioden 1. januar 2005 til 31. december 2007. Nyere data var ikke tilgængelige ved tidspunktet for dataudtrækningen, jf. figur 1.

Patienter over 18 år indgik i undersøgelsen. Patienter, der havde fået udskrevet opioider - stærke såvel som svage - seks måneder forud for observationsperiodens (*indeksdato*) start blev udeladt. De inkluderede patienter defineres derved som opioid-naive ved undersøgelsens start.

Patienter med en forudgående cancerdiagnose blev ligeledes udeladt, da en ændring i smertebehandling, kunne være forårsaget af ændringer i smertetypen og/eller smertens sværhedsgrad som følge af progression af cancersygdommen og/eller smerter i forbindelse med cancerbehandlingen (f.eks. kemoterapeutika og strålebehandling). Dvs. en opioidrotation i denne patientgruppe ville ikke nødvendigvis kunne tilskrives depotoxycodon eller depotmorfin manglende effekt eller uacceptable bivirkninger.

Den første ordination af depotoxycodon henholdsvis depotmorfin blev registreret og angivet som *Indeksdato*. Undersøgelsen omfatter den første opioidrotation, defineret som skift til anden opioidbehandling, inden for den 3-årige observationsperiode. Der blev taget forbehold for eventuel selektionsbias og Confounding by Indication med udgangspunkt i indeksdatoværdierne opgivet for hver gruppe, jf. tabel 1.

Resultater:

Figure 1. Flow diagram.

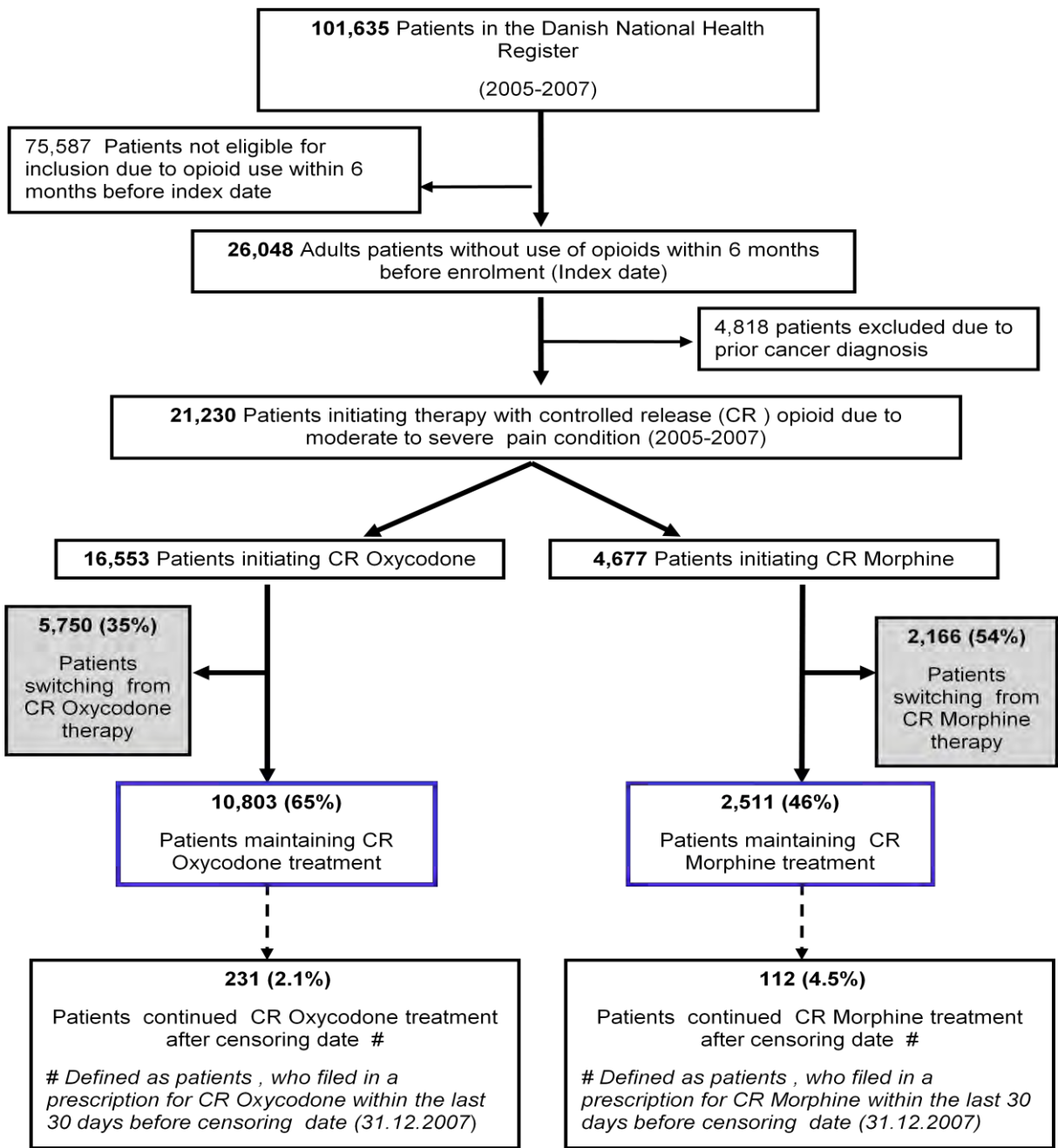


Table 1. Characteristics at Index date in the Controlled Release (CR) Oxycodone and the CR Morphine group.

Characteristics	CR Oxycodone (N=16,553)	CR Morphine (N=4,677)	P-value
Age, yrs	63.0 (49.7 ; 75.0)	69.5 (56.6 ; 79.9)	<0.001
≥ 65 yrs, no./Total (%)	7,196 (44 %)	2,764 (59 %)	<0.001
Males, no./Total (%)	7,619 (46 %)	1,893 (41 %)	<0.001
Annual income, DKK	167,054 (119,244; 280,401)	131,813 (97,405; 202,893)	<0.001
Marital status:			0.10
Widowed	3,023 (18%)	789 (17%)	-
Divorced	2,102 (13%)	599 (13%)	-
Married	8,791 (53%)	2,498 (53%)	-
Other	2,637 (16%)	791 (17%)	-
Occupational status:			0.51
Retired	9,805 (59%)	2,770 (59%)	-
Working	5,247 (32%)	1,459 (31%)	-
Other	1,501 (9%)	448 (10%)	-
Number of days in contact with a hospital within the last year prior to index date	24 (8 ; 57)	20 (2 ; 95)	0.001
Number of contacts with GP/specialist the last year prior to index date	28 (15 ; 48)	36 (21 ; 60)	<0.001
Conditions:			
Osteoarthritis	3,403 (21%)	601 (13%)	<0.001
Fibromyalgia	1,409 (9%)	569 (12%)	<0.001
Neuropathic pain	3,335 (20%)	1,201 (26%)	<0.001
Low back pain	3,972 (24%)	1,312 (28%)	<0.001
Other spine pain	2,729 (17%)	882 (19%)	<0.001
Other muscle pain	6,771 (41%)	1,770 (38%)	<0.001
Any surgical procedure within 30 days prior to Index date	8,963 (54%)	678 (15%)	<0.001
Paracetamol	5,562 (34%)	2,013 (43%)	<0.001
NSAID	13,589 (82%)	3,926 (84%)	0.003

Table 2. Characteristics after Index date.

Variable	CR oxycodone	CR morphine	P-value
Paracetamol after index date	8,081 (49%)	2,915 (62%)	<0.01
NSAID after index date	6,947 (42%)	1,826 (39%)	<0.01
Cancer within 6 months after index date	410 (2%)	250 (5%)	<0.01
Cancer within 12 months after index date	583 (4%)	320 (7%)	<0.01
Patients continued CR oxycodone/morphine treatment Defined as patients, who filed in a prescription for CR oxycodone/morphine within the last 30 days before censoring date (31.12.2007)	231 (2.1%)	112 (4,5%)	<0.001

Figure 2. Kaplan-Meier survival curve - fully adjusted model. Patients suffering from non-malignant pain and continuing opioid treatment without rotation.

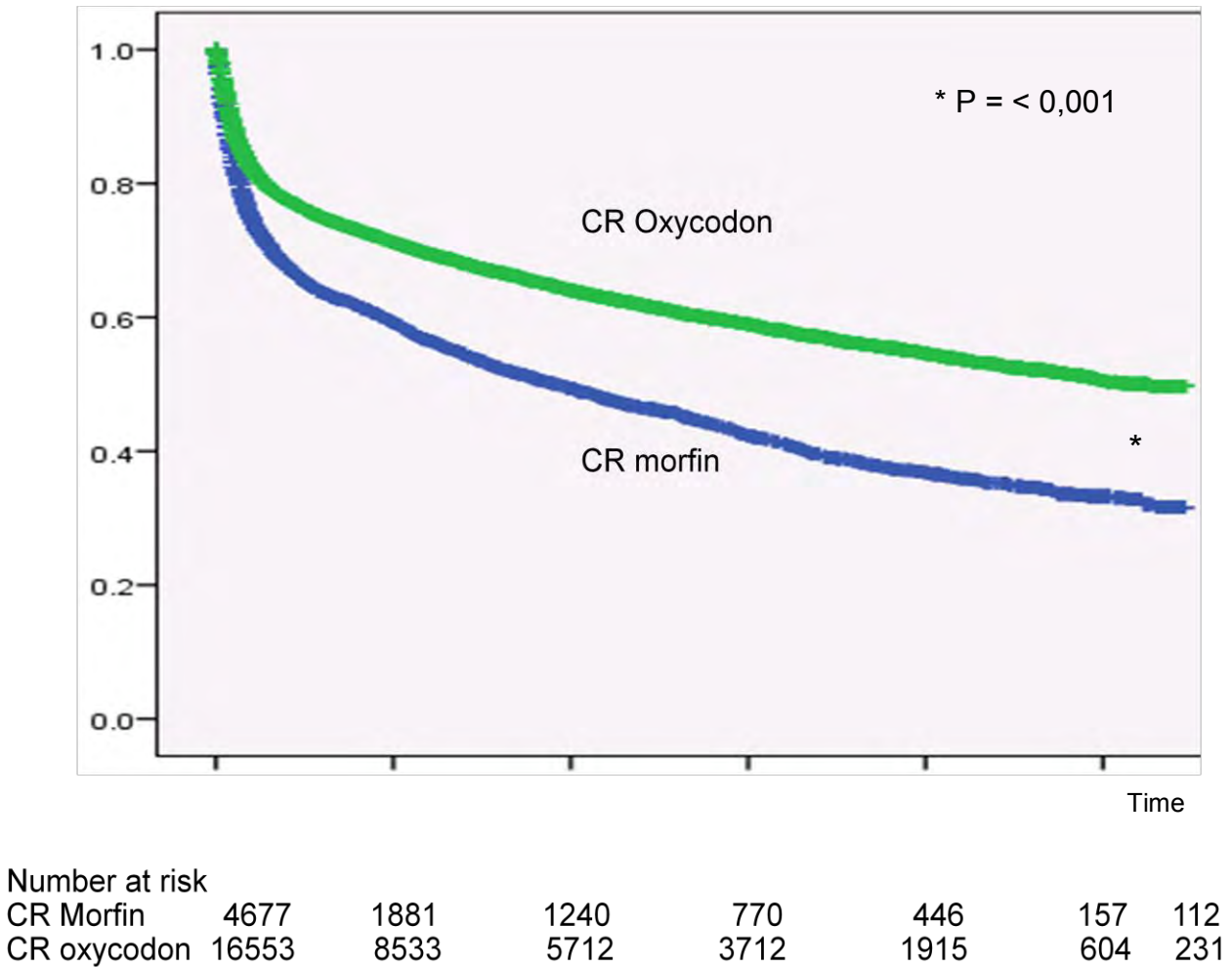


Table 3. Age and gender adjusted Cox proportional hazard regression (semi-adjusted model)

Variable	HR (95% CI)
Age (per yr.)	1.009 (1.008-1.010)*, P<0.001
Sex (male vs. female)	1.381 (1.318-1.447)*, P<0.001
CR Oxycodone vs. CR Morphine	0.673 (0.640-0.707)*, P<0.001

Table 4. Multivariate Cox proportional hazard regression (fully adjusted model)

Variable	HR (95% CI)
Age, per yr.	1.002 (1.000-1.003)*, P=0.027
Sex, male vs. female	1.186 (1.131-1.244)*, P<0.001
Annual income, DKK	1.000 (1.000-1.000)*, P<0.001
Number of days in contact with a hospital within the last year prior to index date	1.000 (1.000-1.000), P=0.817
Number of contacts with GP/specialist the last year prior to index date	1.002 (1.002-1.003)*, P<0.001
Marital status: Married (reference) Widowed Other	1 1.046 (0.986-1.111), P=0.136 1.000 (0.950-1.053), P=1.000
Occupational status: Working (reference) Retired Other	1 1.029 (0.980-1.080), P=0.254 1.025 (0.943-1.115), P=0.557
Paracetamol intake before index date	2.144 (2.041-2.254)*, P<0.001
NSAID intake before index date	1.416 (1.321-1.516)*, P<0.001
Osteoarthritis	0.832 (0.784-0.884), P<0.001
Fibromyalgia	1.126 (1.051-1.206)*, P=0.001
Neuropathic pain	1.079 (1.024-1.138)*, P=0.005
Low back pain	1.217 (1.140-1.301)*, P<0.001
Other spine pain	1.040 (0.967-1.118), P=0.290
Other muscle pain	1.103 (1.052-1.158)*, P<0.001
Surgery < 30 days prior to index date	0.820 (0.779-0.866)*, P<0.001
CR Oxycodone vs. CR Morphine	0.821 (0.779-0.866)*, P<0.001

De to behandlingsgrupper afveg på flere områder. Der var ved *indexdato* signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til alder, køn, årlig indkomst, kontakt til sundhedsvæsenet inden initiering af opioidbehandlingen, smertediagnose samt tidligere indtag af non-opioid analgetika, jf. tabel 1. På trods af korrektion af ovenstående forskelligheder var der signifikant forskel på opioidrotationsrisikoen for depotoxycodon og depotmorfin (jf. tabel 3 og 4).

Konklusion:

Denne undersøgelse (n= 21.230) dokumenterer, at der er signifikant større risiko (18% [95% CI: 13-22%], $P<0.001$) for opioidrotation ved anvendelse af depotmorfin sammenlignet med depotoxycodon hos patienter med non-maligne smerter. Resultatet understøtter, at der er forskelle i depotmorfins og depotoxycodons farmakologiske egenskaber. Egenskaber der giver sig til udtryk i en klinisk relevant behandlingsforskel.

Samtidig bekræfter denne undersøgelse, at antallet af patienter, der forbliver i behandling med depotoxycodon, når der ikke længere er indikation for opioidbehandling, ikke er større end ved behandling med depotmorfin, henholdsvis 2,1% vs. 4,5% ($p<0.001$). Relativt flere patienter, som startede i oxycodonbehandling, stoppede al form for opioidbehandling sammenholdt med patienter, der startede i morfinbehandling.

Referencer:

1. Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. J Pain Symptom Manage 2005;29:S2-S9.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician 2008;11:S133-S153.
3. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, Welsh K. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. Support Care Cancer 2006;14:56-64.
4. Institut for Rationel Farmakoterapi 7. marts 2011. Oxycodon – øget misbrugspotentiale?



Nycomed: a Takeda Company

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København

Nycomed Danmark Aps
PO Box 88, Langebjerg 1
4000 Roskilde
T +45 4677 1077
F +45 4677 4989
bent.winding@takeda.com

29 marts 2012

MTN pain 29MAR2012 / bw

Partshøringssvar: Revurdering af stærke smertestillende lægemidlers tilskudsstatus (LMST2011024096)

Kære Elisabeth Thomsen

Nycomed tager Medicintilskudsnævnets ønske om at fremme anvendelsen af morfin ved behandling af stærke smerter til efterretning.

Medicintilskudsnævnet begrundet fratagelse af generelt tilskud til flertallet af alternative stærke opioider bl.a. med, at det fremmer en mere rational brug af lægemidlerne.

Overordnet finder Nycomed ikke, at det er udtryk for hverken rational eller etisk medicinanvendelse, når patienter grundet ændrede tilskudsregler påtvinges ekstrabesøg hos egen læge og smertespecialister med henblik på indstilling af ny smertebehandling, samt de ekstra sygedage og nedsat arbejdsduelighed og livskvalitet patienterne påtvinges grundet en ikke-optimal og/eller forsinket smertebehandling.

De samlede samfundsøkonomiske udgifter ved den foreslåede tilskudsomlægning må forudses at blive væsentligt højere end de besparelser, man isoleret set opnår på medicinforbruget. Det ville være ønskværdigt, hvis myndighederne fik udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse af de samlede samfundsøkonomiske konsekvenser, før man iværksætter en beslutning med så vidtrækkende konsekvenser for patienter og ressourcetræk på primær og sekundærsektoren.

Afventende denne sundhedsøkonomiske analyse kunne Medicintilskudsnævnet anvende klausuleret generelt tilskud til de alternative stærke opioider, som det er indstillet anvendt for fentanyl depotplastre.

Specifikt for Nycomeds produkter har vi følgende betragtninger:

Petidin (No2AB02): Nycomed mener ikke, at Medicintilskudsnævnet begrundelse for, at petidin fratages generelt tilskud, er fuldgyltig. Petidin har en hurtigt indsættende effekt og en kort halveringstid, hvilket gør lægemidlet ideelt til behandling af akutte, stærke smerter. Det er en velafgrænset patientgruppe, som har gavn af petidin, og petidin har et lavt misbrugspotentiale grundet den hurtige elimination. Endeligt findes der indenfor petidin gruppen markedsførte lægemiddelformuleringer, som eksempelvis suppositorier, hvortil der ikke findes andre alternative tilskudsberettiget produkter.

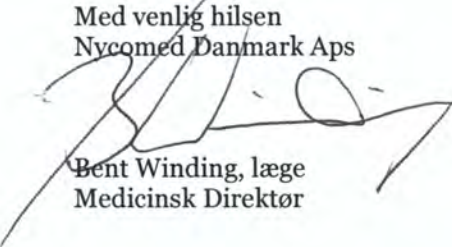


Nycomed: a Takeda Company

Fentanyl (No2AB03): Nycomed skal opfordre til at fentanyl næsespray (Instanyl®) tildeles generelt tilskud til terminale kræftpatienter med gennembrudssmerter. Denne specielt sårbare patientgruppe har behov for, at de sidste måneder, uger og dage bliver præget af klarhed og nærhed i samværet med familie og venner. At give ekstra morfin til denne patientgruppe, som foreslået af Medicintilskudsnævnet, vil ikke tilgodese de specielle krav, denne velafgrænsede patientgruppe rettelig kan stille til deres smertebehandling.

Tramadol (No2AX02): Medicintilskudsnævnet har valgt at give markedseksklusivitet for navngivne tramadol præparater og fratager generelt tilskud til døgndepot behandling. Det forekommer konkurrenceforvridende og hindrer en fortsat hensigtsmæssig prisudvikling og behandlingsudbud. Det vil være Medicintilskudsnævnet bekendt, at priserne på generika kan stige eksplosivt, når original produkter trækkes ud af markedet. Det er ligeledes et behandlingsmæssigt tilbageskridt, at patienterne nu står til at miste muligheden for depotbehandling med Dolol Retard Uno, som giver 24 timers smertedækning, og i stedet bliver henvist til lægemidler, hvoraf ingen tilbyder mere end 12 timers smertedækning. Et forhold der risikerer at kompromittere patient kompliance. Samtidig er diversiteten i tilskudsberettiget lægemiddelformer nødvendigt for de patienter, som ikke kan indtage deres medicin peroralt. Nycomed skal derfor indstille til, at alle tramadol præparater og lægemiddelformer bevarer generelt tilskud.

Med venlig hilsen
Nycomed Danmark Aps



Bent Winding, læge
Medicinsk Direktør



Patient Foreningernes Samvirke

Rosenlyparken 36, 2670 Greve

E-mail: pfs@pfsdk.dk, www.pfsdk.dk

Telefon +45 56 63 01 15 – Fax +45 43 69 06 42

Bank: Jyske Bank: Reg.nr. 5035 Konto 128703-7



Dato: 2. april 2012

Sundhedsstyrelsen
Att. Elisabeth Thomsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Vedr. omlægning af medicintilskud til smertepatienter:

Patient Foreningernes Samvirke, der repræsenterer 14 patientforeninger i Danmark vil med denne skrivelse gøre opmærksom på en række problemer og konsekvenser, hvis de nuværende tilskud til smertemedicin reduceres/bortfalder for en række præparaters vedkommende.

Smerter er en følge af rigtig mange forskelligartede lidelser og med meget forskellig baggrund. Det er ikke muligt at opstille få forenklede retningslinjer og vejledninger, der kan følges for at gøre patienter smertefri. Samspillet mellem fysiologiske processer, fysiske og psykiske forhold, hormonelle forhold og ikke mindst kroppens samspil med anden medicin end smertemedicin, gør, at det kan være en langvarig og kompliceret proces at indstille den individuelle totale medicinering af patienten.

Rigtig mange patienter tåler ikke visse præparater og må herefter overgå til andre – forsøgsvis – kombinationer af smertepræparater og anden medicin. Det er langvarigt og opslidende for kroppen og psyken at leve med bivirkninger.

Derfor bør der i dagens Danmark være et bredt (økonomisk) tilgængeligt spektrum af smertepræparater, så den enkelte patient ikke lades i stikken og måske ender i en livssituation, som ingen vil ønske sig.

Da smertemedicinering (og indstillingen af den enkelte patients doser kombinationer) er en proces, der er langt mere kompliceret og individuel end medicinering med f.eks. stofskiftemedicin, Blodfortyndende medicin, gigtmicin og mange andre medicinering kræver det tilstrækkelig adgang til tværfaglige smerteteams og ikke mindst hurtig adgang. Enhver, der har måttet leve med dårlig smertemedicinering kan tale med om tabt livskvalitet, stærkt forringede muligheder for at passe job og familie – der kan ende i katastrofal social deroute – og ruin.

Da smertebehandling er et overordentligt kompliceret område bør man ikke reducere i de nuværende tilskudsmuligheder uden forinden at have gennemtænkt og gennemberegnet alle konsekvenser heraf.

Med venlig hilsen

Bent R. Nielsen
Formand for PFS

ELISABETH THOMSEN - 9306

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 10. april 2012 13:25
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: Indlæg vedr. påtænkte ændringer i tilskudsstatus for opioider

Sent to GoPro Portal: 0

Fra: Jørgen Holm [<mailto:holm.svendborg@gmail.com>]
Sendt: 22. marts 2012 07:48
Til: Medicintilskud
Emne: Indlæg vedr. påtænkte ændringer i tilskudsstatus for opioider

Hermed ønsker jeg at fremføre mit ønske om, at man vælger klausuleret tilskud til ovennævnte opiodier, specielt Targin.

Opiod Bowel Syndrome er en stor belastning for patienter, som i forvejen er i stress p.g.a. deres sygdom og smerter. Der bør ikke sættes barrierer op for, at man kan vælge den optimale behandling. Det er nemlig i så fald patienten, der betaler prisen - i mere en forstand.

Generel klausuleret tilskud kan udmærket sikre, at en forudgående behandlingsalgoritme følges, og ved at skrive "tilskud" på recepten står lægen inde for, at dette er sket. Dette kan evt. efterprøves ved stikprøvekontrol.

Venlig hilsen

Jørgen Holm
praktiserende læge
Korsgade 19
5700 Svendborg

Den 30. marts 2012

Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Att: Medicintilskudsnet: Elisabeth Thomsen

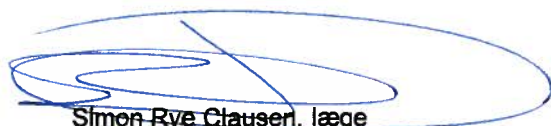
Revurdering af medicintilskud til Temgesic (buprenorfin)

Vedlagt findes Reckitt Benckiser Pharmaceuticals argumenter til Medicin-tilskudsnet i vurderingen af tilskud til N02A (opioider) gruppen af stærke smertestillende midler.

Vi finder det væsentligt, at der i en nuanceret vurdering af dette komplekse terapiområde indgår elementer, hvor risiko for tab af livskvalitet for patienten og implikationer for samfundet (konsekvenser af misbrug, død mv) er utilsigtede effekter, der bør medtænkes i valg af formuleringer og medicinvalg.

Vi står naturligvis til rådighed for nærmere informationer, referencer og drøftelser efter behov.

Med venlig hilsen



Simon Rye Clausen, læge
Nordic Business Unit Manager

Bilag 1: "Temgesic (buprenorfin) – Ændring i Medicintilskud" (5 sider)

Temgesic (buprenorfin) – Ændring i Medicintilskud

Introduktion

I henhold til brev af 3 januar 2012 vil Reckitt Benckiser Pharmaceuticals (RBP) hermed overfor Medicintilskudsnævnet fremføre argumenter som ønskes medtaget i revurderingen af stærke smertestillende lægemidler N02A (opioider), med henblik på at bevare det generelle tilskud til Temgesic resoribletter.

I Lægemiddelstyrelsens rapport 'Brugen af og udgifter til stærke smertestillende midler er stigende' (juli 2010) angives at der 'ved behandling med opioider bør vælges et depot præparat som har lang virkningstid, da de kortidsvirkende indebærer større risiko for afhængighed. Såfremt patient kan sluge tabletter bør depottabletter foretrækkes frem for depotplastre, da depotplastre er væsentlig dyrere, og da det i opstartsfasen er vanskeligere at finde den rette behandlingsdosis med plastre frem for tabletter.'

Dette høringsvar vil omhandle både Temgesic resoribletter samt injektionsvæske.

Temgesic Resoribletter og buprenorfin karakteristika

Indstilling fra Medicintilskudsnævnet vedrørende Temgesic resoribletter

Sublinguale resoribletter med indhold af lægemiddelstoffet *buprenorfin* (N02AE01) ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

Medicintilskudsnævnets rationale: *Buprenorfin resoribletter er væsentligt dyrere end morfin tabletter, og da der er klasseeffekt inden for de stærke opioider, anbefaler vi, at det generelle tilskud til buprenorfin resoribletter bortfalder. Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, buprenorfin resoribletter opfylder kriterierne for generelt tilskud.*

Karakteristika for Buprenorfin resoribletter (Temgesic)

Buprenorfin er en partiel opioid agonist/antagonist, som binder sig til μ - og κ -receptorer i hjernen. Buprenorfin har et bredt terapeutisk indeks som følge af dets partielle agonist/antagonist virkning, som begrænser dets dæmpende virkning på hjerte- og lungefunktionen.

Buprenorfin er mere potent end morfin og har ved terapeutisk ækvivalente doser lige hurtigt indsættende effekt, men en længere virkningsvarighed.

Temgesic findes som resoribletter til behandling af stærke smerter i styrkerne 0,2 og 0,4 mg, der skal doseres 3-4 gange dagligt. Den smertestillende effekt indtræder indenfor 30 minutter efter sublingual anvendelse, og virkningen varer mindst 4 timer (SPC, 2012).

Effekten af sublingualt administreret buprenorfin er dokumenteret i flere mindre sammenlignende studier med morfin (IRF, 2011).

Forbrug og pris

Antallet af patienter som i 2010 indløste recept på buprenorfin resoribletter var 4.500. Til sammenligning lå forbruget af depotplastre i 2010 på de lave styrker med knap 13.000 patienter, der indløste recept på styrken 5 µg/time, 9.500 på 10 µg/time, 3.600 på 20 µg/time og samlet 836 patienter på de tre højeste styrker. Således har resoribletter kun andraget under 1/6 af receptudskrivningerne for buprenorfin og herved kun en lille del af de samlede øgede udgifter.

Depotplastre anvendes overvejende til ældre (Lægemiddelstyrelsen, 2011).

For en ækvieffektiv dosis er pris pr DDD ca. 8,44-48,68 kr (afh. af dosis). for depotplastre og 9,09-23,40 kr for resoribletterne (Lægemiddelstyrelsen, 2011). Tilsvarende er prisen for morfin DDD 7,19-32,24 (medicin.dk) hvilket er et bredere prismæssigt spænd end for resoribletterne.

Buprenorfin er mindre afhængighedsskabende end rene opioidagonister

Forsøg på mennesker og dyr viser, at buprenorfin er betydeligt mindre afhængighedsskabende end rene opioidagonister (SPC, 2012; Kress, 2009).

Undersøgelser fra USA viser at buprenorfin har det laveste misbrugspotentiale når det sammenlignes med f.eks. oxycodon, methadon, morfin og fentanyl (Comer, 2008).

Buprenorfin har en bedre sikkerhedsprofil end rene opioidagonister

Respirationsdepression

Respirationsdepression er en alvorlig komplikation til opioidbehandling, specielt hos patienter med lungelidelser. Som ved andre opioider kan respirationsdepression forekomme ved buprenorfin behandling, men buprenorfin har som det eneste stærke opioid en "ceiling" effekt for den respiratoriske depression uden at kompromitere den analgetiske effekt (Pergolizzi, 2008; Dahan, 2006). Et review af kliniske undersøgelser viste at hyppigheden af respirationsdepression er lavere for buprenorfin end for morfin, hydromorfon, metadon og transdermal fentanyl. Selv høje doser af buprenorfin (op til 16 mg i.v. eller 32 mg sublingualt) viste kun lidt eller ingen tegn på respirationsdepression (Kress, 2009). Dette vil have betydning for utilsigtede hændelser med overdosis hvilket er særligt relevant for sårbare grupper såsom ældre patienter med stort medicinforbrug samt uheld hvor børn kan komme i besiddelse af medicinen.

I en dansk undersøgelse af de fatale forgiftningsdødsfald blandt stofmisbrugere i Danmark i 2007 udgjorde metadon forgiftning 51 % (116 af 226) mens heroin og morfin udgjorde 33 % af dødsfaldene. Dødsfald af buprenorfin var meget lav (1 patient) på trods af at mere end 600 opioid misbrugere var i substitutionsbehandling med buprenorfin i 2004 (Simonsen KW, 2011). Dette understreger den større sikkerhed ved brugen af buprenorfin.

Sikkerhed ved nyreinsufficiens

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) vurderer buprenorfin sammen med metadon og fentanyl til at være de sikreste behandlingsalternativer til nyreinsufficiente patienter, mens morfin bør undgås ved svær nyresvigt (pga. aktiv metabolit, som udskilles renalt) og hos dialysepatienter (IRF, 2011).

IRF rekommandation 2011 er således: Hos patienter med svær nyresvigt bør vælges fentanyl, metadon eller buprenorfin, da disse stoffer vurderes at være de mest sikre.

En konsensus fra et internationalt ekspert møde konkluderede at buprenorfin spiller en vigtig rolle i behandlingen af cancer smerter på grund af effekten og den gode sikkerhedsprofil (specielt i behandlingen af patienter med nedsat nyre –og leverfunktion) (Pergolizzi, 2008).

Nedsat funktion af nyrer og lever forekommer hyppigt hos ældre patienter. For alle opioid agonister, undtagen buprenorfin, gælder det at halveringstiden og metabolitter er øget hos de ældre og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ekspert gruppen rekommanderer derfor opioid dosisreduktion, længere tidsinterval mellem doser og monitorering af kreatininclearance for disse patienter, undtagen når det gælder buprenorfin behandling (Pergolizzi, 2008; Kress, 2009).

Godt alternativ til morfin behandling ved opioidrotation

Smertebehandling er meget kompleks, herunder også opioidbehandling. Smertepatienter kræver individuel behandling, da effekt og tolerabilitet for de forskellige stærke smertestillende præparater varierer betydeligt fra patient til patient, på trods af at patienterne umiddelbart synes ens.

Udfordringen er, at man ikke på forhånd kan identificere hvilke patienter, der vil respondere gunstigt på de enkelte opioider. Opioiderne virker ikke ens. Opioidernes forskellige farmakokinetiske, farmakodynamiske såvel som farmakogenetiske egenskaber har betydning for det enkelte opioids kliniske effekt hos den enkelte patient. Danske smertespecialister understreger derfor nødvendigheden af at have et bredt udvalg af opioider med tilskud at vælge i mellem (Høringssvar, Danske smertespecialister, 2011).

Hos IRF anerkender man den kliniske værdi af skift mellem opioider. Rekommandationen fra IRF illustrerer dog samtidig, at der er behov for mere forskning på området og behov for synliggørelse af den forskning, der allerede findes; "I praksis foretages ofte skift mellem de forskellige opioider pga. mangelfuld effekt eller bivirkninger, men rationalet herfor er mangelfuldt belyst i litteraturen. Flere ukontrollerede undersøgelser tyder dog på, at patienter som ikke kan behandles suffieient med ét opioid pga. manglende effekt eller bivirkninger kan have gavn af at skifte til et andet opioid. Mekanismen bag den bedre effekt ved skift er ukendt og der er ikke basis for at fremhæve nogle opioider frem for andre. Der er endvidere erfaring for, at dosis kan reduceres ved skift fra et opioid til et andet" (IRF, 2011).

WHO guidelines vedrørende kroniske smerter hos børn rekommanderer opioidsift i de tilfælde hvor patienterne ikke opnår tilfredsstillende smertelindring eller i tilfælde af bivirkninger. Det anbefales derfor at der er alternative opioider til morfin tilgængeligt (WHO, 2012).

Temgesic resoribletter anvendes til induktion og gennembrudssmerter

Depotplastre er normalt ikke førstevalg til opioidnaive patienter, da plastre er vanskeligere at dosistitrere end depottabletter (IRF, 2011). Ofte suppleres med anden opioid behandling i forbindelse med induktion og ved gennembrudssmerter.

Der er meget lidt viden om den optimale opioid behandling ved gennembrudssmerter i forbindelse med buprenorfin depotplastre. De fleste undersøgelser har anvendt sublingual buprenorfin som behandling af gennembrudssmerter og et af de primære effektparametre var reduktion i anvendelsen af sublinguale buprenorfin tabletter som "rescue" medicin. Behovet for sublingual "rescue" behandling blev sjældent elimineret (Likar, 2006; Paice, 2011).

Da der for buprenorfin depotplastre i styrkerne 5 og 10 µg/time ikke findes et ækvieffektivt alternativ i fentanyl depotplastre, har Medicintilskudsnævnet indstillet at disse styrker ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud.

Konklusion

Temgesic resoribletter bør beholde generelt tilskud da:

- buprenorfin er betydeligt mindre afhængighedsskabende end rene opioidagonister
- buprenorfin har en bedre sikkerhedsprofil end rene opioidagonister (respirations-depression, nyreinsufficiens)
- Temgesic's unikke farmakokinetik, farmakodynamik, effekt og sikkerhedsprofil udgør et godt alternativ til morfin behandling ved opioidrotation
- Temgesic resoribletter anvendes til induktion og gennembrudssmerter i forbindelse med buprenorfin depotplaster, som i lave doser er indstillet til generelt klausuleret tilskud. Derfor bør resoribletterne ligestilles med plastrerne i de lave doser.
- Forbrug af Temgesic resoribletter er kun en lille del af den udgiftstigning der har været for buprenorfin som gruppe.
- Temgesic resoribletter ligger i samme prisleje som morfin og kan i flere tilfælde være billigere.

Referencer

- Temgesic SPC, 2012
- Kress HG et al., European journal of Pain 13 (2009) 219-230
- Comer SD et al., Neuropsychopharmacology (2008) 33: 1179–1191
- Pergolizzi J et al., Pain Practice (2008) 8(4): 287–313
- Dahan A et al., British Journal of Anaesthesia (2006) 96 (5): 627–32
- Simonsen KW et al. Dan Med Bul (2011) 58(8)
- WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses (2012)
- Likar R et al., Clinical Therapeutics (2006) 28(6): 943-952
- Paice JA et al., Ca Cancer J Clin (2011) 61:157–182

Temgesic injektionsvæske

Indstilling fra Medicintilskudsnævnet vedrørende Temgesic injektionsvæske

Injektionsvæske, opløsning med indhold af lægemiddelstoffet buprenorfin (N02AE01) bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Medicintilskudsnævnets rationale: Opioider til injektion anvendes primært på sygehuse eller evt. til behandling i terminalfasen i hjemmet, på plejehjem eller på hospice. For disse patienter er der som oftest ingen egenbetaling til lægemidler, da de har en terminalbevilling. Vi anbefaler derfor, at opioider i injektionsform ikke skal have generelt tilskud.

RBP er enig i Medicintilskudsnævnets anbefaling vedrørende Temgesic injektionsvæske.

ELISABETH THOMSEN - 9306

Fra: Vibeke Thygesen [vth@SST.DK]
Sendt: 7. februar 2012 10:17
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: Høringssvar vedr. Medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for opioider

Sent to GoPro Portal: -1

Kære Elisabeth Thomsen

Hermed Sundhedsstyrelsens høringssvar på Medicintilskudsnævnets indstilling om fremtidig tilskudsstatus til lægemidler til behandling af stærke smertestillende lægemidler (opioider), fremsendt af Lægemiddelstyrelsen den 4. januar 2012.

I indstillingen fra Medicintilskudsnævnet blev det overordnet anbefalet, at der fremover bør være generelt tilskud til de lægemidler, der er mest rationelle at anvende som førstevalg, dvs. morfin og tramadol ved behov for behandling med henholdsvis et stærkt og et svagt opioid. Derudover bør der være generelt klausuleret tilskud til visse depotplastre til de patienter, der ikke kan anvende peroral behandling. Tilskud til de øvrige dyrere behandlingsalternativer - der som hovedregel ikke er førstevalg i behandlingen - bør administreres efter enkelttilskudsordningen.

Sundhedsstyrelsen har gennemgået indstillingen og vurderet den i forhold til gældende vejledninger, der vedrører området og har i den forbindelse ikke kommentarer til Medicintilskudsnævnets indstilling.

Med venlig hilsen
Vibeke Thygesen
Afdelingslæge
Tilsyn og Patientsikkerhed

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf.nr. 7222 8523
E-mail vth@sst.dk

ELISABETH THOMSEN - 9306

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 10. april 2012 14:30
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: Medicin tilskudsregler - Morfin.
Vedhæftede filer: Medicintilskud - Morfin. 20.03.12 TV.doc

Sent to GoPro Portal: -1

Fra: Torben Voss [<mailto:tv@nordicline.dk>]

Sendt: 20. marts 2012 21:05

Til: medicintilskudsnaevnet; nr@stm.dk; anders.samuelson@ft.dk; joachim.olsen@ft.dk; thyra.frank@ft.dk; simon.ammitzboll@ft.dk; vsopl@ft.dk; veltn@ft.dk; vjahe@ft.dk; veyve@ft.dk; df@ft.dk; dfkarn@ft.dk; Karina.adsbol@ft.dk; mike.legarth@ft.dk; kflaba@ft.dk; Kfpesm@ft.dk; kftobe@ft.dk; lene.espersen@ft.dk; kfbrmi@ft.dk; Kfbeki@ft.dk; stm@stm.dk; magnus.heunicke@ft.dk; sophie.andersen@ft.dk; annette.lind@ft.dk; julie.skovsby@ft.dk; orla.hav@ft.dk; im@im.dk; rvcahe@ft.dk; rvqine@ft.dk; rvliha@ft.dk; rvboba@ft.dk; rvmalo@ft.dk; rvsust@ft.dk; rvhave@ft.dk; rvsust@ft.dk; formand@sf.dk; handelsministeren@um.dk; Sundhedsministeriet; Annette.Vilhelmsen@ft.dk; jesper.petersen@ft.dk; ELJOSN@ft.dk; Pernille.Skipper@ft.dk; Stine.Brix@ft.dk; per@kd.dk

Cc: Pia Frederiksen; maja@concare.org; birtheomdahl@booh.dk; pia.lorentzen@gmail.com; gittedyrlund@uppsalahus.dk; bent.ejlert@hansen.mail.dk; nph@bluewhite.dk; stellamus24@gmail.com; larsbyemoeller@gmail.com; katrine.bille.berner@ft.dk; kristine.bille@ft.dk; julie.christiansen@ft.dk; solvej.kjeldgaard@ft.dk; marianne.sand@ft.dk; borgerhenvendelse@liberalalliance.dk; info@liberalalliance.dk; vpech@ft.dk; vjahe@ft.dk; vhaan@ft.dk; dfpksekr@ft.dk; mai.henriksen@ft.dk; formand@partikontoret.dk; mette.reissmann@ft.dk; flemming.m.mortensen@ft.dk; kirsten.brosbol@ft.dk; karen.klint@ft.dk; maja.panduro@ft.dk; ozlem.cekic@ft.dk; Finn.S@ft.dk; kd@kd.dk; nielshojland@gmail.com; HT4830@hotmail.com; Elna.mortensen@mail.tele.dk; info@retsforbundet.dk.

Emne: Medicin tilskudsregler - Morfin.

Kære medborger (vi har brug for din hjælp...)

Smertepatienter skal også bidrage i krisetider, men...

At fjerne tilskuddet til alt *andet* smertestillende medicin – *end* til den gammeldags og billige morfin, løser ikke problemet (som tilsyneladende er økonomisk funderet).

Det kan også undre, at staten bruger mange penge på – *først*, at sende smertepatienter igennem et langt smerteklinikforløb, hvor patienten gennemgås af et tværfagligt lægeligt team – og prøvebehandles med *mange* forskellige smertelindrende medikamenter, inden man typisk finder netop *det* produkt, som gør hverdagen *tålelig* at leve... - blot for i sidste ende, at "*overrule*" denne proces – og reelt tvinge patienten over på mere eller mindre uvirksomt - gammeldags, men dog "*billigt*" morfin...?.

Jeg bruger idag, **Jurnista** 16mg (men *har* prøvet både Morfin, Tramadol, oxicontin, oxynorm, contalgin, depolan, dolpard – og meget, meget mere...) – men først, da jeg fik Jurnista, fik *jeg* mit liv tilbage... – og besidder idag et fleksjob, hvor jeg *igen* har mulighed for, at bidrage til samfundet.

(Vidste du iøvrigt, at Jurnista ikke kræver, at man sideløbende – som ved billigt morfin, skal tage afføringsmidler..., som man jo også får tilskud til...?).

Hvis tilskuddet til *mit* Jurnista helt bortfalder, så "*bortfalder*" jeg også – og vil være tvunget til at søge førtidspension – hvormed *mit* liv er "slut"... - og hvad sparer *samfundet* så på dette...?(med mindre altså, at *næste* regelforslag vil blive: "**Human aflivning af smertepatienter...**")

Nu mistænker jeg naturligvis ikke beslutningstagerne for at tænke, at vi (smertepatienter) blot er en lille svag gruppe, som koster samfundet uforholdsvist meget – og at de derfor, grunden denne svaghed, uden al for megen (vælger)uro, kan fratage os vores "rette" medicin – blot med en overlegen henvisning til, at: "Vi

vil jo blot sikre økonomi i behandlingerne...!” – og at ”morfin – er morfin...!” (og for udenforstående, så virker dette også fuldstændig logisk..., men først når du har prøvet dette på egen krop, så åbenbares forskellen...?).

Forstå mig ret – vi smertepatienter **skal** også bidrage i en økonomisk svær tid – og jeg læste godt, at ”vi” koster samfundet det svimlende beløb af kr. 40 mia. årligt, men... selve *medicintilskudsdelen* er ”kun” kr. 482 mio. heraf (2009 tal), så *måske* findes der bedre måder at løse vores økonomiske opgave på...?

Jeg kunne *f.eks.* foreslå, at man – istedetfor at udelukke en hel gruppe mennesker fra samfundet – regulerer HELE tilskudssystemet, så vi alle skal betale *lidt* mere for vores medicin(det må da passe ind i ”*En fair løsning...?*”) – *eller* vi kunne nedtrappe medicintilskuddet, så man får mindre og mindre i tilskud – f.eks. ved køb *OVER* et vist beløb om året...? (ja, der *er* mange muligheder – og alle synes bedre og mere retfærdige, end den foreslåede model...?).

Jeg håber og tror på, at mine medborgere lytter til fornuft... (gerne inden høringsfristen som er 3. april 2012).

Venlig hilsen

Smertepatient

Torben Voss

Østergade 2e
6500 Vojens

74 54 38 46
20 16 61 91

t.voss@privat.dk

NB: Brevet er også vedhæftet til udskrivning på 1 stk. A4