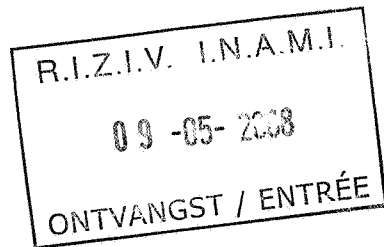


064680

WF



R.I.Z.I.V.
Dienst voor Geneeskundige Verzorging
T.a.v. Apr. V. Millecam
Commissie Tegemoetkoming
Geneesmiddelen (CTG)
Tervurenlaan 211
B-1150 Brussel

Berchem, 9 mei 2008
O/Ref. : MD/2008/0479/LDP/kp

AANGETEKEND MET BERICHT VAN ONTVANGST

Geachte Collega,

Betreft: DUROGESIC® 12 µg/h pleisters voor transdermaal gebruik
Verpakkingen van 10 pleisters
Antwoord dag 60 rapport

Volgend op uw schrijven van 18 april 2008 met referentie 155-2464.1-SF-64186 sturen wij u hierbij de antwoorden op de facultatieve vragen aan de firma.

- (1) Beschikt de firma over langetermijngegevens (≥ 3-6 maanden) op het gebied van het gebruik van transdermaal fentanyl bij jonge kinderen ? Vergoedingsvoorwaarde vermeldt immers duidelijk een *chronisch* gebruik van 12.5 µg/h Durogesic, maar in klinische studies beantwoordde enkel een klein percentage van de patiënten aan dit criterium.**

Het gebruik van Durogesic is inderdaad geregistreerd voor de behandeling van chronische pijn die opioïd analgetica vereist, maar de behandelingsduur bij kinderen varieert. In de klinische studies leden de meeste kinderen aan matig tot ernstige chronische pijn in terminale fase en werden slechts nog enkele maanden behandeld. Door de progressie van de onderliggende aandoening werden de patiënten mogelijk ook overgeschakeld naar een hogere dosering. De gegevens uit dit programma blijken overeen te stemmen met de klinische praktijk. Zo vermeldt de prospectieve survey bij kinderen (0-19 jaar) met kanker in 22 oncologie centra in UK een gemiddelde behandelingsduur van 67 dagen.¹

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de studies met transdermaal fentanyl bij kinderen.

Study (Ref. No.)	Objectives	No. of patients evaluated/planned	Study design	Treatment (fentanyl TTS) Duration	Starting dose	Indication	Age range (years)
Irving, et al. (11)	Evaluation of efficacy and safety	n = 10	Open, non-comparative study	Unlimited	Equianalgesic dose	Opioid-responsive cancer pain	2-21
Collins, et al. (FEN-USA-52) (12)	Evaluation of efficacy, safety, and pharmacokinetics	n= 13	Open, non-comparative design	6-day treatment and 9-day study period	Equianalgesic dose	Opioid-tolerant children with chronic cancer pain	7-17
Hunt, et al. (FEN-GBR-14) (13)	Evaluation of efficacy, safety, and pharmacokinetics	n= 41/40	Open, non-comparative design	15-day study period and an unlimited follow-up period	Equianalgesic dose: median, 25 µg/h	Opioid-tolerant children with chronic pain requiring long-term opioid therapy	2-18
Camboulives, Paut, et al. (FEN-FRA-4) (14) (26)	Evaluation of pharmacokinetics	n = 8/8	Open, non-comparative pharmacokinetic trial	72-hour treatment and 144-hour observation period	25 µg/h	Opioid-naïve children undergoing surgery	1-5
Marec-Berard, et al. (FEN-INT-24) (15)	Evaluate safety, clinical utility, and pharmacokinetics	n = 53	Open, multicentre	15 days with optional long term treatment up to 1 year	12.5 µg/h	Continuous pain requiring opioid therapy for at least the duration of the trial	2-12
FEN-USA-87 (16)	Comparison with SR morphine in transferring from weak to strong opioids	n = 199/200	Open, multicentre	Dose titration with 12.5, 25, 50, 75, and 100 µg/h for 15 days with optional long-term treatment	12.5, 25, 50, 75 and 100 µg/h Starting dose is based on equianalgesic oral morphine dose of the prior pain medication	Chronic pain requiring opioid therapy	2- < 16

Tabel 1 : Overzicht van de klinische studies met transdermaal fentanyl bij kinderen en adolescenten

FEN-USA-87 betreft de grootste studie en deze werd ook reeds toegevoegd bij de initiële aanvraag tot prijs en terugbetaling.² In deze studie werd een extensiefase³ voorzien waaraan

130 patiënten deelnamen na het beëindigen van de primaire behandelingsperiode in de studie. Van deze 130 patiënten volbrachten 104 patiënten de studie vóór de eerste analyse van de resultaten voor deze studie ('cut off date'). De gemiddelde behandelingsduur met Durogesic in deze extensiefase bedroeg 116.6 ± 20.41 dagen.

Zoals verwacht nam de gemiddelde behandelingsduur en blootstelling aan een specifieke dosering nog significant toe bij de 26 patiënten die nog aan de extensiefase deelnamen op het moment dat de eerste resultaten van de studie werden geanalyseerd ('cut off date') in vergelijking met de 104 patiënten die reeds de extensiefase volbrachten voor analyse van de resultaten.

Van deze 26 patiënten (20.0%) hebben 14 (10,8%) de behandeling stopgezet na minder dan 1 jaar behandeling, 6 (5.0%) na 1 tot 2 jaar behandeling, 4 (3.1%) na 2 tot 3 jaar behandeling en 2 (1.5%) na meer dan 3 jaar behandeling.

(2) Beschikt de firma over directe vergelijkingen tussen het analgetisch effect van transdermaal fentanyl en andere (orale) opioïden bij kinderen met ernstige pijnsyndromen ?

Er is een gebrek aan direct vergelijkende gerandomiseerde klinische studies betreffende pijnbehandeling bij kinderen en bijgevolg zijn er slechts een beperkt aantal gepubliceerde meta-analyses of systematische reviews beschikbaar. Door de schaarste aan gegevens worden de aanbevelingen voor de behandeling van pijn bij kinderen niet altijd gebaseerd op de hoogste graad van evidentie. Redenen omvatten onder meer de moeilijkheid om de pijn te beoordelen, verschillen in farmaceutische toedieningsvorm waardoor een vergelijking tussen de leeftijdsgroepen niet altijd evident is, belangrijke ethische (informed consent van de ouders om vergelijkend onderzoek uit te voeren) en methodologische overwegingen die in acht moeten worden genomen bij het uitvoeren van een klinische studie bij deze doelpopulatie alsook economische factoren.⁴

Directe vergelijkingen tussen het analgetisch effect van transdermaal fentanyl en andere (orale) opioïden bij kinderen met ernstige pijnsyndromen zijn ons niet bekend, maar er bestaan wel direct vergelijkende gegevens betreffende het analgetisch effect van transdermaal fentanyl en morfine met verlengde afgifte bij volwassen patiënten.

In een open gerandomiseerde parallelle multicentrische studie (FEN-INT-26) bij 680 volwassenen patiënten werd een vergelijkbare pijnverlichting aangetoond tussen transdermaal fentanyl en morfine met verlengde afgifte. De gemiddelde score op de Visual Analogue Scale (VAS) bedroeg hierbij $56.0 (\pm 1.5)$ voor transdermaal fentanyl en $55.8 (\pm 1.5)$ voor morfine met verlengde afgifte. Het 95% betrouwbaarheidsinterval om een verschil in groepen aan te tonen bedroeg $-3.9, 4.2$ en ligt binnen het interval $-10, +10$ wat werd vooropgesteld om non-inferioriteit aan te tonen. Transdermaal fentanyl werd geassocieerd met significant minder constipatie dan morfine met verlengde afgifte. Het optreden van constipatie bij baselinevergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen (23% transdermaal fentanyl en 26% morfine met verlengde afgifte), maar bij eindpunt (laatste observatie bij iedere patiënt) rapporteerden 31% van de patiënten uit de behandelingsgroep met transdermaal fentanyl constipatie ten opzichte van 48% uit de behandelingsgroep met morfine met verlengde afgifte ($p < 0.001$). Hetzelfde verschil werd gezien bij de patiënten die de volledige behandelingsduur van de studie volbrachten: 24% van de patiënten uit de behandelingsgroep met transdermaal fentanyl rapporteerden constipatie ten opzichte van 42% uit de behandelingsgroep met morfine met verlengde afgifte.⁵

De transdermale toedieningsvorm van Durogesic biedt een potentieel voordeel bij kinderen die moeilijkheden ondervinden met de orale inname van analgetica. Tevens biedt Durogesic een niet-invasieve pijnbestrijdingstechniek, die ook kan toegepast worden bij kinderen met een slechte/onvoldoende therapietrouw.

(3) Beschikt de firma over specifieke gegevens in verband met het optreden van tolerantie en/of opioïd geïnduceerde hyperalgesie bij langdurig(er) gebruik van transdermaal fentanyl bij (jonge) kinderen ?

Aangezien de farmacokinetiek van transdermaal fentanyl in kinderen vergelijkbaar is met volwassenen⁶ wordt verondersteld dat het optreden van tolerantie en hyperalgesie bij kinderen en volwassenen vergelijkbaar is bij langdurig gebruik van transdermaal fentanyl.

In de internationale multicentrische openlabel studie (FEN-INT-13) bij 532 volwassen patiënten met chronische pijn niet van maligne oorsprong met behandelingsduur tot 12 maanden werd slechts door 1 patiënt een verdachte opioïd tolerantie gerapporteerd (mogelijk gerelateerd aan de studie). Uit ervaring met opioïd analgetica blijkt dat tolerantie met betrekking tot het analgetisch effect weinig waarschijnlijk is bij patiënten met chronische pijn. De resultaten uit deze studie bevestigen deze eerdere bevindingen: na de initiële titratie tijdens de eerste maanden, stabiliseert de dosis transdermaal fentanyl zonder verlies aan analgetisch effect. In het totaal heeft slechts 7% van de patiënten deze studie vroegtijdig beëindigd omwille van onvoldoende pijnverlichting.⁷

In de studie (FEN-INT-26) van 13 maanden waarbij het analgetische effect en de veiligheid van transdermaal fentanyl en morfine met verlengde afgifte werden vergeleken bij 680 volwassen patiënten met chronische rugpijn, werd de dosis van opioïd analgetica in beperkte mate verhoogd. De dosisverhogingen werden voornamelijk in de eerste maanden van de behandeling uitgevoerd en werden geassocieerd met een verbeterde pijncontrole. Hieruit kan besloten worden dat de dosisverhoging in de meeste gevallen kan toegeschreven worden aan de titratie tot de optimale dosering en niet het gevolg zijn van het ontstaan van tolerantie.⁵

a. Beschikt de firma in die zin over informatie omtrent de omschakeling (opioïd-rotatie) van transdermaal fentanyl naar andere opioïden (b.v. oraal) na chronisch gebruik bij kinderen ?

In het klinisch studierapport van de studie FEN-USA-87 is een beschrijving opgenomen van de dosering van het geneesmiddel. Gezien de aard van de onderliggende aandoening, werd een aanzienlijk aantal patiënten verder behandeld met transdermaal fentanyl tot het moment van overlijden in plaats van deze patiënten over te schakelen naar orale opioïde analgetica. Zoals blijkt uit het rapport wordt er in deze patiëntenpopulatie juist overgeschakeld naar transdermaal fentanyl.

Uit een retrospectieve studie in Australië werden de medische gegevens van 397 gehospitaliseerde kinderen met kanker geanalyseerd waarbij een omschakeling tussen opioïd analgetica plaatsvond tijdens hun opname. Bij 22 kinderen (14%) die behandeld werden met opioïd analgetica vonden 30 opioïd rotaties plaats. De voornaamste reden voor opioïd rotatie betrof het optreden van nevenwerkingen bij voldoende analgetisch effect (70%), optreden van nevenwerkingen in combinatie met onvoldoende analgetisch effect (16,7%) en tolerantie (6,7%). Bij 17 kinderen werd 1 opioïd rotatie gezien, 5 kinderen (23%) ondergingen 2 rotaties, waarvan 3 tijdens dezelfde opname. Er werd omgeschakeld van morfine naar fentanyl in 67% van de gevallen en van fentanyl naar hydromorfone in 20% van de gevallen. Deze bevindingen liggen in lijn met de resultaten van een eerdere studie waarbij het effect van opioïd substitutie bij volwassenen in de afdeling palliatieve zorgen werd nagegaan. Bij kinderen werd er wel een meer uitgesproken verbetering in nevenwerkingen gezien.⁸

(4) Zijn er meer gegevens beschikbaar in verband met (frequenter) optreden van huidirritatie bij langdurig gebruik van Durogesic pleisters bij kinderen ?

Bij transdermale toediening van opioïden werden minder huidproblemen aangetoond in vergelijking met de transdermale toediening van andere geneesmiddelen.⁹

De meeste studies in het klinisch programma bij kinderen werden uitgevoerd met Durogesic reservoir pleisters. De huidige Durogesic pleisters beschikken over een matrixformulatie waardoor de verdraagzaamheid ter hoogte van de huid en adhesieve eigenschappen werden verbeterd.

33% van de patiënten ondervond huidproblemen na het verwijderen van de Durogesic reservoir pleister terwijl dit bij slechts 6% of 2% van de patiënten voorkwam respectievelijk na de eerste of tweede verwijdering van de Durogesic pleister op basis van de matrixformulatie.⁹

Uit de gegevens van de klinische studies bij kinderen blijkt er geen verhoogd risico te bestaan op huidirritatie die in verband kan worden gebracht met het gebruik van Durogesic.¹⁰

Naast het effect van chemotherapie, therapeutische interventies (tape, verbandmateriaal) en de effecten van verlengde immobiliteit in deze patiëntenpopulatie die op zich mogelijk kunnen bijdragen tot huidirritatie wordt niet verwacht dat deze nevenwerking frequenter optreedt bij kinderen in vergelijking met volwassenen.

Meer gegevens in verband met (frequenter) optreden van huidirritatie bij langdurig gebruik van Durogesic bij kinderen zijn niet beschikbaar, maar er werd wel een direct vergelijkende studie met Transtec[®] uitgevoerd naar potentiële huidirritatie bij volwassenen.

In deze enkelblinde (onderzoeker geblindeerd) crossover studie (FEN-Pai-1002) werd de potentiële huidirritatie bij 46 gezonde personen tussen 50 en 75 jaar vergeleken na eenmalige toediening van transdermaal fentanyl (matrixformulatie, Durogesic) en transdermaal buprenorphine (Transtec). De incidentie van erytheem 60 minuten na het verwijderen van de pleister werd hierbij geselecteerd als primair eindpunt aangezien deze de meest betrouwbare informatie geeft over het optreden van huidirritatie. Secundaire eindparameters betreffen de ernst en incidentie van erytheem na 60 minuten, de incidentie van erytheem na 1 minuut, 30 minuten, 24 uur en 72 uur na verwijdering van de pleister en een chromametrische beoordeling van de huid om de huidkleur te evalueren en het erytheem te kwantificeren, de aanwezigheid van bijkomende huidstoornissen op de tijdstippen van beoordeling en een evaluatie van de producteigenschappen door de patiënt zelf op dag 3 voor iedere pleister.

Hieruit bleek dat de incidentie van erytheem 60 minuten na het verwijderen van de pleister lager lag bij Durogesic ten opzichte van de 'intention to treat (IIT)' populatie maar het verschil bleek niet statistisch significant te zijn ($p = 0.18$).

De incidentie van erytheem op elk tijdstip wordt weergegeven in onderstaande figuur voor de 'intention to treat (IIT)'-populatie en de 'per protocol (PP)'-populatie. In de IIT-analyse kon er geen significant verschil worden aangetoond in de incidentie van erytheem tussen de behandelingsgroepen op eender welk tijdstip, hoewel dat de incidenties bij Durogesic over het algemeen lager lagen in vergelijking met Transtec. Bij de PP-analyse, lag de incidentie van erytheem na 72 uur bij Durogesic significant lager dan Transtec ($p=0.04$). Op de overige tijdstippen kon geen statistisch significant lagere incidentie van erytheem worden aangetoond.

Er kon een significant verschil in behandeling worden aangetoond voor Durogesic wat de gemiddelde score die de ernst van de erytheem betreft 60 minuten na het verwijderen van de pleister ($p=0.01$). Op de andere tijdstippen kon geen significant verschil in behandeling worden aangetoond.

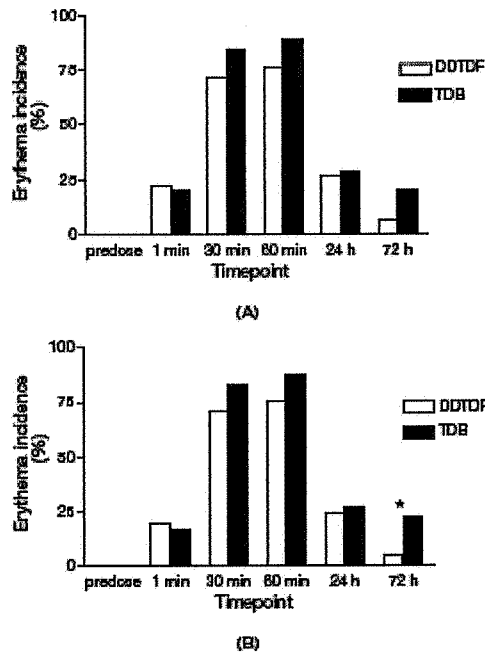


Figure 2. Incidence of erythema at various timepoints after patch removal in the intention-to-treat (A; n = 45) and per-protocol (B; n = 41) populations. The presence of erythema was assessed clinically by the physician. Missing values were replaced with the median of the non-missing values for the appropriate treatment and timepoint. *Significant treatment difference; p = 0.04. DDIDF, Durogesic D-trans transdermal fentanyl; TDB, transdermal buprenorphine (Transtec)

Een afname in de chromametrisch bepaalde roodheid van de huid ten opzichte van baseline werd gezien 1 minuut na verwijdering van de pleister in beide behandelingsgroepen. De mate van huidverkleuring bleek significant hoger te liggen bij Transtec ten opzichte van Durogesic (p = 0.006). Deze bevindingen lagen over het algemeen in lijn met de resultaten van de beoordeling van het erytheem door de onderzoekers.

Bij de beoordeling van de pleisters door de vrijwilligers genoot Durogesic de voorkeur aangezien deze minder voelbaar was op de huid en minder pijnlijk te verwijderen. De vasthechting van Transtec aan de huid daarentegen werd beter ervaren dan Durogesic. Uit deze bevindingen blijkt dat Transtec mogelijk over een hoger potentieel voor huidirritatie beschikt in vergelijking met Durogesic. Dit wordt aangetoond door de hogere incidentie van topicale nevenwerkingen die gerapporteerd werden bij het gebruik van Transtec ten opzichte van Durogesic.¹¹

(5) Dient de vergoedingsvoorwaarde geen specifieke vermelding te maken van volgende belangrijke klinische elementen ?

- a. Enkel opstarten met Durogesic 12 µg/h bij opioïd-tolerante kinderen
 - i. Derhalve eerst titratie met orale morfinepreparaten
- b. Enkel opstarten met Durogesic 12 µg/h bij voorafgaande oraal morfinegebruik van ≥ 45 mg per dag

Deze informatie wordt niet specifiek in de vergoedingsvoorwaarden weergegeven, maar wordt wel als dusdanig duidelijk in de geregistreerde bijsluiter vermeld.

Gezien de ruime ervaring die door de behandelende artsen tijdens de afgelopen 10 jaar werd opgebouwd met het gebruik van Durogesic waarbij het opstarten van de behandeling bijna altijd door middel van titratie met sterke opioïd analgetica gebeurt en de bijzondere aard van

de patiëntenpopulatie (chronische pijnbehandeling bij kinderen tussen 2 en 12 jaar) gaan we ervan uit dat de behandelend arts de dosisaanbevelingen in de bijsluiter zal naleven.

Steeds bereid tot nadere toelichting, tekenen wij inmiddels,

met de meeste hoogachting,



Apr. L. De Paepe
Regulatory Affairs Manager
ldpaepe@jacbe.inj.com



Dr Christian De La Porte, Ph.D.
Medical Director & Public Affairs Director

¹ Hewitt M et al, Opioid Use in Palliative Care of Children and Young People with Cancer, The Journal of Pediatrics 2008; 152:39-44

² J&J PR&D Clinical Research Report FEN-USA-87

³ J&JPR&D Extension Phase Report FEN-USA-87

⁴ Howard RF, Current Status of Pain Management in Children, JAMA 2003;290:2464-2469

⁵ Allan L et al, Transdermal Fentanyl Versus Sustained Release Oral Morphine in Strong-Opioid Naïve Patients With Chronic Low Back Pain, Spine Volume 30, Number 22, pp 2484-2490

⁶ Paut O et al, Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in the perioperative period in young children, Anaesthesia 2000; 55:1192-1212

⁷ Milligan K et al, Evaluation of Long-term Efficacy and Safety of Transdermal Fentanyl in the Treatment of Chronic Noncancer Pain, The Journal of Pain, Vol 2, No 4 (August), 2001: pp 197-204

⁸ Drake R, Opioid rotation in children with cancer, J Palliat Med. 2004 Jun; 7(3):419-22

⁹ Freynhagen R, Switching from Reservoir to Matrix Systems for the Transdermal Delivery of Fentanyl: A Prospective, Multicenter Pilot Study in Outpatients with Chronic Pain, Journal of Pain and Symptom Management Vol. 30 No. 3 September 2005

¹⁰ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Module 2.5 – Clinical Overview of the Use of Durogesic in the Pediatric Population

¹¹ Schmid-Grendelmeier P et al, A comparison of the skin irritation potential of transdermal fentanyl versus transdermal buprenorphine in middle-aged to elderly health volunteers, Current Medical Research and Opinion Vol. 22, No. 3, 2006, 501-509