

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014152390

Datum 11 december 2014
Betreft linaclotide (Constella®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

dr. M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie

2014152390

Uw referentie

Farma-3176776

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 februari 2014 heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel linaclotide (Constella®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Hierbij treft u onze overwegingen aan.

Linaclotide is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie (PDS-C) bij volwassenen. Het product is beschikbaar in de vorm van capsules die 290 microgram actieve stof bevatten en die één maal daags moeten worden ingenomen.

Inhoudelijke overwegingen

De WAR geeft in zijn eindadvies over de conceptrapportage de volgende overwegingen:

- De Multidisciplinaire richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), die ook door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MDL) is onderschreven, en de NHG-standaard adviseren bij PDS-C: begeleiding met leefstijladviezen en in beginsel geen medicamenteuze therapie. Als er al medicatie wordt gebruikt, heeft momenteel macrogol voor de behandeling van obstipatie, eventueel in combinatie met NSAID's en/of paracetamol bij ernstige pijnklachten de voorkeur. Deze (combinatie van) middelen is echter niet specifiek geregistreerd voor PDS-C en de onderbouwing hierbij is van lage kwaliteit.
- Linaclotide is specifiek onderzocht bij PDS-C patiënten: in placebogecontroleerd onderzoek heeft het behalve een effect op de constipatie, ook een effect op buikpijn. Er ontbreken echter gegevens waarmee de WAR zou kunnen nagaan of de populatie die is geïncubeerd in de klinische studies overeenkomt met die uit de behandelpraktijk van huisartsen.
- Er is geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar waarin linaclotide is vergeleken met de gebruikelijke behandeling van macrogol en NSAID's en/of paracetamol bij patiënten die niet uitkomen met leefstijlmaatregelen.
- Ook een indirecte vergelijking van linaclotide met de gebruikelijke behandeling van macrogol, al dan niet in combinatie met NSAID's en/of paracetamol is niet mogelijk, omdat voor de gebruikelijke behandeling slechts

beperkt bewijs beschikbaar is, waarbij de geïncludeerde patiënten ook nog eens niet vergelijkbaar zijn.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Overige overwegingen

In overleg tussen het Zorginstituut en vertegenwoordigers vanuit de MDL-artsen hebben laatstgenoemden aangegeven dat linaclotide geen middel is voor algemeen gebruik door de huisarts. Echter voor de ernstiger aangedane patiënten die uiteindelijk terecht komen bij de specialist zou linaclotide een waardevolle behandeloptie kunnen zijn.

Vanuit het NHG is aangegeven dat zij op basis van de resultaten van de registratiestudies met linaclotide het niet verantwoord vindt de resultaten naar de Nederlandse situatie te extrapoleren. Dit oordeel van de huisartsen weegt zwaar in de beoordeling, want zij behandelen immers het overgrote deel van de patiënten voor wie linaclotide in deze GVS-aanvraag is bestemd.

Datum
11 december 2014

Onze referentie
2014152390

Plaats in het GVS

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid is linaclotide niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

Voor linaclotide is in placebo-gecontroleerd onderzoek aangetoond dat het een positief effect heeft op obstipatie en pijn bij PDS-C patiënten, terwijl bewijs voor de gebruikelijke behandeling bij deze patiënten grotendeels ontbreekt.

De WAR heeft echter geen advies kunnen geven over de therapeutische waarde, omdat informatie ontbreekt, waaruit blijkt of de patiënten in de studies met linaclotide vergelijkbaar zijn met de patiënten die in de Nederlandse praktijk conform de richtlijnen worden behandeld door de huisarts dan wel door de specialist. Ook bij navraag door de WAR en het Zorginstituut bij belanghebbende partijen werd deze informatie niet aangereikt.

Advies

Op basis van de overwegingen van de WAR en de visie van de relevante behandelaars, neemt het Zorginstituut over dat er vooral een plaats lijkt te zijn voor inzet van linaclotide bij patiënten die niet op een andere aanpak reageren, vooral in de specialistische setting.

Als voorwaarde voor een gepaste plaatsbepaling en inzet van het produkt is een gezamenlijk onderbouwd protocol van de MDL-artsen, in overleg met het NHG noodzakelijk. De beroepsgroepen hebben aangegeven met het Zorginstituut te willen nadenken over maatregelen om de inzet te beperken tot de ernstiger patiënten. Het protocol zal inzicht moeten geven hoe patiënten die voor macrogol plus NSAIDs en/of paracetamol in aanmerking komen, te onderscheiden zijn van patiënten voor wie linaclotide meer is aangewezen. Het zal duidelijk moeten zijn dat leefstijlmaatregelen aanwijsbaar hebben gefaald.

Het Zorginstituut zal, met inachtneming van uw reactie, het initiatief nemen om beide beroepsgroepen uit te nodigen om gezamenlijk de mogelijkheid te verkennen om uit het dossier van de industrie een subgroep te creëren, waarvoor wel bewijs geleverd kan worden dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft. Naar deze in het eerder genoemde protocol beschreven aanpak kan het Zorginstituut dan verwijzen in een Bijlage 2 voorwaarde.

Zodra er bij het Zorginstituut (op basis van het protocolvoorstel) over de haalbaarheid hiervan duidelijkheid ontstaat, zullen wij u een plaatsingsvoorstel in het GVS doen toekomen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
11 december 2014

Onze referentie
2014152390

Farmacotherapeutisch rapport linaclotide (Constella®) bij de indicatie symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie (PDS-C) bij volwassenen

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel linaclotide (Constella) capsule voor oraal gebruik. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met macrogol al dan niet in combinatie met NSAID's/paracetamol.

De WAR heeft geen eenduidig advies kunnen geven over de therapeutische waarde, omdat informatie ontbreekt, waaruit blijkt of de patiënten in de studies met linaclotide vergelijkbaar zijn met de patiënten die in de Nederlandse praktijk conform de richtlijnen worden behandeld door de huisarts dan wel door de specialist.

Linaclotide (Constella®) capsule 290 microgram voor oraal gebruik

Geregistreerde indicatie. “Constella is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie (IBS-C) bij volwassenen.”

Dosering. 290 microgram 1 dd.

Werkingsmechanisme. Linaclotide is een guanylaatcyclase-C-receptorantagonist (GC-C-receptorantagonist). Via verhoogd extracellulair cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) leidde het in diermodellen tot verminderde viscerale pijn. Via verhoogd intracellulair cGMP leidde het tot afscheiding van chloride en bicarbonaat in het darmlumen, toename van intestinaal vocht en versnelde transit.

Bijzonderheden. Geen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Fase III studies ondersteunen de werkzaamheid van linaclotide ten opzichte van placebo. De studies vermelden niet of de patiënten in de klinische studies conform de richtlijnen zijn behandeld met leefstijlmaatregelen en of deze populatie overeenkomt met die uit de behandelpraktijk in Nederland. Direct vergelijkend onderzoek tussen linaclotide en de gebruikelijke behandeling van macrogol, al dan niet in combinatie met NSAIDs/paracetamol, ontbreekt. Een indirecte vergelijking van linaclotide met de gebruikelijke behandeling is niet mogelijk, want voor de gebruikelijke behandeling is slechts beperkt bewijs beschikbaar, en de geïnccludeerde patiënten zijn niet vergelijkbaar.

Ongunstige effecten. Linaclotide geeft meer bijwerkingen dan placebo. De bijwerkingen van linaclotide komen overeen met macrogol.

Ervaring. De ervaring met linaclotide is beperkt, die met macrogol is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van linaclotide en macrogol is vergelijkbaar .

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van linaclotide en macrogol is vergelijkbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde. De WAR heeft geen eenduidig advies kunnen geven over de therapeutische waarde, omdat informatie ontbreekt, waaruit blijkt of de patiënten in de studies met linaclotide vergelijkbaar zijn met de patiënten die in de Nederlandse praktijk conform de richtlijnen worden behandeld door de huisarts dan wel door de specialist.

1. Aandoening

Ontstaanswijze^{1,2}. Prikkelbaredarmsyndroom (PDS, 'irritable bowel syndrome', IBS) is een functionele aandoening. Het pathofysiologisch mechanisme is niet opgehelderd. PDS wordt vaak gezien als een aandoening die tot stand komt op basis van drie met elkaar samenhangende mechanismen: een verhoogde sensitiviteit van de darmen (viscerale hypersensitiviteit); veranderde motiliteit van de darmen en een veranderde cerebroviscerale perceptie.³

Symptomen^{1,2}. De diagnose PDS wordt na het redelijkerwijs uitsluiten van andere aandoeningen gesteld op basis van de zg. Rome-III criteria voor PDS of voorgangers daarvan (Rome- en Rome-II criteria).⁴ De Rome-III criteria zijn:

1) recidiverende buikpijn/ongemakkelijk gevoel in de buik (≥ 3 d/maand gedurende 3 maanden, met begin klachten >6 maanden geleden);

2) een of meer van de volgende: 2a) klachten verminderen na defecatie, 2b) klachten zijn geassocieerd met een verandering in de frequentie van de defecatie, 2c) de klachten zijn geassocieerd met een verandering in de consistentie van de ontlasting.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen PDS met vooral constipatie (PDS-Constipatie ofwel PDS-C), PDS met vooral diarree (PDS-D) en mengvormen (PDS-M). De NHG-standaard geeft daarbij aan dat vooral de tijdsriteria in de ROME-III criteria in de huisartsenpraktijk wat minder strikt gebruikt worden en dat vooral de klachtencriteria een rol spelen bij het stellen van de diagnose.

De kernsymptomen van PDS zijn: buikpijn of een ongemakkelijk of opgeblazen gevoel in de buik in samenhang met veranderingen in het ontlastingspatroon. Bijkomende klachten zijn constipatie, diarree, slijm bij de ontlasting, winderigheid, meer of minder klachten na eten, meer of minder klachten na de ontlasting, misselijkheid, dyspepsie.

In de Multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS)' wordt meer in detail ingegaan op voorspellende symptomen die kunnen wijzen op organische oorzaken (o.a. inflammatoire darmziekten, colorectale kanker, coeliakie, gastrointestinale infectie, schildklierdysfunctie en lactose malabsorptie) en criteria voor verwijzing.²

Een uiteindelijke organische verklaring voor de klachten van PDS wordt zelden ($<1\%$ gedurende follow-upduur van 5-29 jaar) gevonden.⁵ PDS beantwoordt dus aan de definitie van SOLK volgens de richtlijn: 'We spreken van Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK) bij lichamelijke klachten die langer dan enkele weken duren en waarbij bij adequaat medisch onderzoek geen somatische aandoening wordt gevonden die de klacht voldoende verklaart.'

Prevalentie/incidentie. De prevalentie van PDS in Noord-Amerika wordt geschat op 10-15%.⁶ In de algemene Nederlandse bevolking komt PDS, gemeten met zelfrapportage, voor bij 15 tot 20% van de vrouwen en 5 tot 20% van de mannen.^{2,5} Gegevens van de continue morbiditeitsregistratie Nijmegen e.o. (CMR) laten voor de Nederlandse huisartsenpraktijk een prevalentie 4 per 1000 mannen en 10 per 1000 vrouwen zien.² Landelijke cijfers van RIVM/Nivel uit 2004 geven voor de ICPC code D93 (Spastisch colon/IBS) een prevalentie van respectievelijk 5 per 1000 mannen en 16 per 1000 vrouwen.⁷ Gegevens van deze huisartsenregistraties betreffen alleen patiënten die ten minste eenmaal in het registratiejaar een contact wegens PDS met de huisarts hebben gehad.

Ernst. PDS klachten kunnen 'erg veel' impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.¹ Op basis van de 'lijst chronische aandoeningen' die ook het Centraal Bureau voor de Statistiek gebruikt, is in een steekproef van de Tweede Nationale studie bij 1,9% van de mannen en 4,3% van de vrouwen 'ernstige of hardnekkige darmstoornissen langer dan 3 maanden' in de afgelopen 12 maanden gerapporteerd.⁷

Behandeling.¹ De NHG-standaard Prikkelbaredarmsyndroom, eerste Herziening (2012) vermeldt dat de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) met geneesmiddelen slechts bij een gering percentage van de patiënten zinvol is gebleken. Daarnaast is de effectiviteit van de meeste voor PDS voorgeschreven geneesmiddelen voor de brede PDS-groep onvoldoende vastgesteld. De therapie is vooral gebaseerd op uitleg en voorlichting, bespreken van de ervaren relatie tussen voedingspatroon en klachten met zo nodig verwijzing naar een diëtist, bespreken van risico's van het vermijden van essentiële voedingsmiddelen, zelfhulpadviezen en leefstijladviezen.¹ In de Multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS)'

wordt een stappenplan beschreven waarbij uitleg, voorlichting en zelfhulpadviezen vooraf dienen te gaan aan eventuele medicamenteuze interventies.²

De Multidisciplinaire richtlijn SOLK beveelt op basis van systematische literatuuroverzichten bij PDS vormen van psychotherapie aan, namelijk relaxatietherapie, hypnotherapie en cognitieve gedragstherapie.⁵ De onderliggende studies waren echter van onvoldoende statistische 'power' of de methodologie was ongeschikt (bijvoorbeeld ongecontroleerde trials) om als robuust bewijs te dienen.

Behalve mebeverine zijn er geen geneesmiddelen geregistreerd specifiek voor PDS. Daarnaast is de effectiviteit onvoldoende vastgesteld voor deze middelen (NHG). Als de huisarts er in overleg met de patiënt toch voor kiest medicatie voor te schrijven, dan komen bulkvormers (psylliumvezels) of macrogol als eerste in aanmerking. Lactulose heeft niet de voorkeur vanwege de gasvorming in de darm (opgeblazen gevoel) als bijwerking, met toename van de klachten.^{1,2} Als pijn op de voorgrond staat komen paracetamol en/of NSAIDs of een proefbehandeling met een spasmolyticum (mebeverine of butylscopolamine) in aanmerking. Daarbij geeft de NHG-standaard aan dat mebeverine niet bewezen werkzaam is maar dat het weinig bijwerkingen geeft, terwijl voor butylscopolamine weinig bewijs voor werkzaamheid is maar dat het meer bijwerkingen geeft. Bij langdurige persisterende klachten en een ernstige verminderde kwaliteit van leven ter verlichting van symptomen kan een antidepressivum (tricyclisch antidepressivum of serotonine-heropnameremmer), als off-label toepassing, worden overwogen.

Macrogol (diverse merknamen, diverse sterkten, poeder voor drank of suspensie) is o.a. geregistreerd voor "symptomatische behandeling van obstipatie bij volwassenen en kinderen van 8 jaar en ouder" (bij sterkte 10 g) waarbij volgens de SPC tekst vooraf een organische oorzaak moet zijn uitgesloten en waarbij macrogol 'uitsluitend moet worden beschouwd als tijdelijke aanvullende behandeling op een gezonde levenswijze en dieetmaatregelen gericht op de obstipatie'. Macrogol is tevens geregistreerd voor 'behandeling van chronische of habituele obstipatie bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar' (bij sterkte 13,125 g) en voor darmlavage (in hogere sterkten). Macrogol is niet geregistreerd voor 'PDS' of 'PDS-C'.

Psylliumzaad (fijngemalen vezels van *Ispaghula Husk Anhydricum*) (diverse merknamen, o.a. Metamucil®) is als kruidengeneesmiddel geregistreerd voor 'chronische of habituele obstipatie'. Psylliumzaad is niet geregistreerd voor 'PDS' of 'PDS-C'. In een Cochrane-meta-analyse en in diverse trials werden echter met psylliumzaad en andere bulkvormende laxantia geen significante effecten gezien.⁸

Pepermuntolie (Tempocol®) is in Nederland in 2012 geregistreerd als kruidengeneesmiddel. In een subgroepanalyse van een Cochrane-meta-analyse en in diverse trials werd met pepermuntolie significante verbeteringen op buikpijn gezien.⁸ In het Openbaar Beoordelingsrapport zijn echter kritische opmerkingen gemaakt bij de geringe omvang en kwaliteit van de registratiestudies. Zo waren er geen gestandaardiseerde diagnostische criteria gehanteerd betref de populatie niet steeds PDS-C of PDS. De eindpunten waren niet in overeenstemming met de Europese richtlijn voor registratiestudies bij medicinale producten bij PDS en de studies maakten geen onderscheid tussen kortdurend, intermitterend en langdurend gebruik. Door het geringe aantal onderzochte patiënten kon zelfs de klinische relevantie van de gevonden verschillen in werkzaamheid niet worden vastgesteld. Op grond van een beperkt risico op de bijwerkingen en ruime ervaring met het middel is pepermuntolie geregistreerd, als kruidengeneesmiddel, voor een bredere populatie dan patiënten met prikkelbaredarmsyndroom, namelijk voor symptomatische verlichting van kleine spasmen van het maagdarm stelsel, flatulentie en buikpijn. Pepermuntolie is niet geregistreerd voor 'PDS' of 'PDS-C'.

Mebeverine is geregistreerd voor 'symptomatische behandeling van het prikkelbare darm syndroom'.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

De standaardtherapie volgens de NHG-standaard en de Multidisciplinaire richtlijn is niet medicamenteus en omvat voorlichting en advies ten aanzien van zelfhulp, dieet en leefstijl. Als in

tweede instantie toch behandeling met een geneesmiddel wordt overwogen, dan komt volgens de NHG-standaard behandeling met de niet voor PDS geregistreerde middelen macrogol of psylliumzaad en bij pijn NSAIDs of paracetamol en eventueel mebeverine in aanmerking. Alleen in uitzonderingsgevallen kan een antidepressivum worden overwogen.

2b. Relevante uitkomstmaten

Bij PDS met vooral constipatie (PDS-C) is de medicamenteuze behandeling gericht op vermindering van de symptomen. De EMA heeft definities en drempelwaarden opgesteld voor 'responders' op numerieke symptoomschalen voor buikpijn/ongemak en diverse maten voor constipatie: frequentie van spontane ontlastingen ('Complete Spontaneous Bowel Movement' en 'Spontaneous Bowel Movement'), consistentie van de ontlasting ('British Formulary Stool Scale'), opgezetste buik (gemeten met een numerieke 11-puntsschaal) en mate van persen (ordinale 5-puntsschaal). In de fase III studies zijn twee 'co-primaire' uitkomstmaten gedefinieerd: 'respondent bij 12 weken op buikpijn/abdominaal ongemak' en 'respondent bij 12 weken met een graad van verlichting van PDS'. (bron: EPAR, pagina 37/133)⁹ Een respondent bij 12 weken op buikpijn/abdominaal ongemak was een patiënt die een verbetering van 30% of meer ondervond op de gemiddelde score voor buikpijn of abdominaal ongemak voor die week zonder dat de symptomen verslechterden sinds aanvang van het onderzoek. Een respondent bij 12 weken met een graad van verlichting van PDS was een patiënt die een score van 2 of minder gaf (antwoordcategorieën 'considerably relieved' en 'completely relieved') als respons op de 'Degree of relief of IBS symptoms question', een vraag voor de globale beoordeling van symptomen door de patiënt zelf. Deze twee co-primaire uitkomstmaten en de drempelwaarden worden aanbevolen in het richtlijndocument van EMA voor PDS, op basis van het feit dat er momenteel geen gevalideerde en breed geaccepteerde uitkomstmaten voor beoordeling van klinische eindpunten van PDS beschikbaar zijn. Deze richtlijn wordt momenteel herzien. In de concept-tekst voor de herziene richtlijn wordt de ontwikkeling van een multi-item Patient Reported Outcome instrument voor gebruik als primaire uitkomstmaat in studies aanbevolen.¹⁰ De Scientific Guideline beveelt aan om kwaliteit van leven als secundair eindpunt te onderzoeken middels 'gevalideerde generieke en ziektespecifieke Kwaliteit van leven schalen'.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* en in referentielijsten, o.a. van de NICE richtlijn 'Irritable Bowel Syndrome in adults'¹¹ op 7 maart 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: linaclotide, Constella, macrogol, constipation, irritable bowel syndrome, IBS. Er werden twee relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren^{12,13}. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	toelichting
		aantal	kenmerken				
linaclotide							
Chey 2012 ¹⁴ Quigley 2013 ¹⁵ 'MCP-103-302'	dubbelblind gerandomiseerd (A2) fase III	804	≥18 jaar, PDS-C (aangepaste ROME-II criteria)	linaclotide 290 microg 1 dd vs. placebo 1 dd	26 weken	co-primair: 12 weken abdominale pijn/ongemak, 12-weeken PDS 'graad van verlichting' †; secundair: British Formulary Stool Scale; mate van persen, gebruik van bisacodyl 'rescue medicatie'	geen anticholinergica of opiaten < 28 d voor start; tijdens studie rescue bisacodyl (5 mg tab of 10 mg zetpil) toegestaan
Rao 2012 ¹⁶	dubbelblind	800	≥18 jaar,	linaclotide	12 weken;	co-primair:	behandelduur

'LN-MD-31'	gerando- miseerd (A2) fase III		PDS-C (aangepaste ROME-II criteria)	290 microg 1 dd vs. placebo 1 dd	plus 4 weken††	12 weken abdominale pijn/ongemak, 12-weken PDS 'graad van verlichting'; secundair: als Chey 2012 ¹⁴	verschilt, opzet verder gelijk aan MCP-103-302
macrogol (polyethyleen glycol, PEG)							
Chapman 2013 ¹⁷	dubbelblind gerando- miseerd (A2)	139	PDS-C (ROME III- criteria)	macrogol+ elektrolyten vs. placebo	28 dagen	gem. aantal volledige spontane defecaties per dag in de laatste behandelweek	geen laxantia of andere middelen tegen constipatie tijdens studie behalve voortgezet gebruik van vezels
psylliumzaad#							
Bijkerk 2009 ¹⁸	dubbelblind gerando- miseerd (A2)	275	PDS van wie 56% PDS-C; leeftijd 18- 65 jaar	psyllium 10 g vs. tarwe 10 g vs. placebo (rijstbloem)	12 weken	verlichting van symptomen gedurende ≥2 weken in de afgelopen maand; secundair: IBS- ernst score, ernst van buikpijn, kwaliteit van leven	patiënt, arts en onder- zoekers waren geblindeerd, maar praktijk- ondersteuner die de behandeling toediende niet. 40% uitvallers.
Longstreth 1981 ¹⁹	dubbelblind gerando- miseerd (A2)	77	pijnlijk PDS (‘painful IBS’)	psyllium vs. placebo	8 weken	symptomen en subjectieve verbetering	60 patiënten maakten de behandelperio- de af
mebeverine							
Kruis 1986 ²⁰	dubbelblind gerando- miseerd (A2)	80	PDS (36% vooral constipatie, 18% vooral diarree, 46% mengvorm)	mebeverine 400 mg/dag (n=40) vs. placebo (n=40)	16 weken	symptomen en therapietrouw	daarnaast open-label arm waarin 40 patiënten behandeld werden met tarwezemelen 15 g/dag

PDS: prikkelbare darmsyndroom (synoniem IBS, irritable bowel syndrome).

* Na 4 weken behandeling met macrogol volgde randomisatie van alleen de responders, gedefinieerd als patiënten met ten minste twee defecaties per week zonder verder verstoorde defecatie of meer dan drie defecaties per week

** bij 20 weken was meer dan 20% van de patiënten 'lost to follow-up' (attrition bias); bij 8 weken was dit 7% zodat resultaten bij 8 weken zijn geanalyseerd

Fijngemalen vezels van *Isipaghula Husk Anhydricum* (diverse merknamen, o.a. Metamucil®)

† Buikgerelateerde symptomen op een 11-punts numerieke schaal (0=geen, 10=ernstig). Een respondent met een graad van verlichting van PDS was een patiënt die aanzienlijke of volledige verlichting ondervond gedurende ten minste 50% van de behandelperiode; een respondent op buikpijn/ongemak was een patiënt die een verbetering van 30% of meer ondervond gedurende ten minste 50% van de behandelperiode zonder dat de buikpijn of -ongemak ooit slechter was dan bij aanvang.

†† Patiënten in de linaclotide-arm die de 12 weken behandeling afmaakten werden opnieuw gerandomiseerd naar linaclotide 290 microg/dag of placebo gedurende 4 weken ('Randomised Withdrawal' RW periode). Patiënten in de placebo-arm die de 12-weekse behandelperiode afmaakten kregen vervolgens linaclotide 290 microg/dag gedurende 4 weken. Doel van de RW-periode was het evalueren van het effect van staken van linaclotide.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Johnston 2010 ²¹	Fase IIb studie
Corazziari 2000 ^{11,13}	indicatie is niet gedefinieerd als PDS-C
Hotz 1994 ²²	Ontbreken van een placebo-arm

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
CHMP Assessment report Constella. International non-proprietary name: linaclotide ⁹	EMA, Londen
Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS), 2011	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht in samenwerking met o.a. Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
NHG standaard M71 Prikkelbaredarmsyndroom (PDS), eerste herziening. 2012	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht
Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome ⁸	Cochrane Database of Systematic Reviews

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van linaclotide is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Evidentie. De effectiviteit van linaclotide is niet rechtstreeks vergeleken met die van macrogol of psylliumzaad en/of NSAIDs/placebo. De werkzaamheid en effectiviteit van linaclotide is in twee fase III onderzoeken (studie 302 en studie 31) vergeleken met placebo. Eventuele medicatie voor 15 PDS-C, zoals laxantia, mocht worden doorgebruikt mits gedurende 30 dagen sprake was van een stabiel en continu regime. De studies vonden plaats in de Verenigde Staten en Canada. In de artikelen die de studies beschrijven worden 4 co-primaire eindpunten genoemd, waarvan er twee zijn gebruikt bij de registratie voor EMA.¹⁵ Dit zijn de uitkomstmaten die hier zijn gerapporteerd.

Studie 302.^{9,14} Patiënten (≥ 18 jaar) met prikkelbaredarmsyndroom met vooral constipatie (PDS-C) volgens de ROME II-criteria voor PDS werden geïncludeerd als ze in de 12 maanden voor studie ten minste 12 weken buikpijn /ongemakkelijk gevoel in de buik hadden met minimaal 2 van de volgende 3 kenmerken: a) opluchting na defecatie, b) begin van de klacht was gerelateerd aan verandering van het ontlastingpatroon en c) begin van de klacht was gerelateerd aan verandering van de consistentie van de ontlasting. Tevens gold dat in bovengenoemde periode (voor het starten van eventuele chronische medicatie met tegaserod, lubiprostone, polyethyleen glycol 3350 of enig laxans), patiënten < 3 keer per week spontane defecatie hadden (spontaan was gedefinieerd als geen laxans, klysma of zetpil gebruik in de 24 uur voorafgaand aan de defecatie) en minimaal 1 van de volgende symptomen: a) moeten persen bij meer dan 25% van de defecaties, b) de ontlasting vaker dan 25% hard of klonterig en c) in meer dan 25% van de gevallen het gevoel van onvolledige defecatie. Exclusiecriteria waren o.a. diarree en chirurgische verwijdering van een deel van de darm en voorgeschiedenis van laxantia misbruik. Tricyclische antidepressiva was toegestaan mits de dosis ongewijzigd was en bleef. O.a. anticholinergica en opiaten moesten gestaakt worden. Na een screening (21 dagen) en pre-behandelingsperiode (14-21 dagen) werden patiënten gerandomiseerd naar linaclotide 290 microgram/ dag of placebo gedurende 26 weken. Tijdens de behandelingsperiode was 'rescue' medicatie met bisacodyl 5 mg tablet of 10 mg zetpil toegestaan. Patiënten die gedurende 30 dagen voor de screeningsvisite een stabiel en continu regime van laxantia of probiotica gebruikten, mochten deze stabiele dosis tijdens de 20 studie voortzetten. Het laxans betrof in de meeste gevallen een bulkvormer (zoals psylliumzaad). In studie 302 gebruikten 203 patiënten NSAIDs en 77 patiënten gebruikten

'laxantia/probiotica'. Informatie over het gebruik van psylliumvezels, macrogol of mebeverine ontbreekt. Co-primaire eindpunten volgens definities van de EMA waren het aantal responders op buikpijn/ongemak bij 12 weken en het aantal PDS- graad-van-verlichting responders bij 12 weken. Deze eindpunten zijn nader omschreven in paragraaf 2b.

Studie 31.^{9,16} De studie-opzet, in- en exclusiecriteria en de co-primaire eindpunten waren identiek aan die van onderzoek 302, met uitzondering van de behandelperiode. Die bedroeg in studie 31 niet 26 maar 12 weken. Patiënten in de oorspronkelijke linaclotide-arm die deze 12 weken behandeling afmaakten werden opnieuw gerandomiseerd naar linaclotide 290 microg/dag of placebo gedurende 4 weken ('Randomised Withdrawal' periode). Patiënten in de oorspronkelijke placebo-arm die de 12-weekse behandelperiode afmaakten kregen linaclotide 290 microg/dag gedurende 4 weken. In studie 31 gebruikten 204 patiënten NSAIDs en 75 patiënten gebruikten 'laxantia/probiotica'. Informatie over het gebruik van psylliumvezels, macrogol of mebeverine ontbreekt.

De resultaten van deze twee fase III studies worden samengevat in tabel 4.

Tabel 4. Gunstige effecten van linaclotide in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom en constipatie (PDS-C) , na 12-26 weken behandeling^{9,14,16}

	studie 302 ^{9,14}			studie 31 ^{9,16}		
	linaclotide (n = 401)	placebo (n = 403)	verschil in %, p	linaclotide (n = 405)	placebo (n = 395)	verschil in %, p
<i>co-primaire eindpunten</i>						
Patiënten met respons* op buikpijn/ ongemak na 12 weken, in %	55	39	16 <0,0001	55	42	13 <0,001
Patiënten met respons* op de graad van verlichting van PDS na 12 weken, in %	39	17	23 <0,0001	37	19	18 <0,0001
<i>secundaire eindpunten</i>						
Patiënten met respons* op buikpijn/ ongemak na 26 weken, in %	54	36	18 0,0001	NVT	NVT	NVT
Patiënten met respons* op de graad van verlichting van PDS na 26 weken, in %	37	17	20 <0,0001	NVT	NVT	NVT

PDS: prikkelbaredarmsyndroom, PDS-C: prikkelbaredarmsyndroom met constipatie, CSBM: Continuous Spontaneous Bowel Movements (spontane ontlasting), BSFS: British Stool Function Scale, maat voor consistentie van de ontlasting, NVT: niet van toepassing

*Buikgerelateerde symptomen op een 11-punts numerieke schaal (0=geen, 10=ernstig). Een respondent met een graad van verlichting van PDS was een patiënt die aanzienlijke of volledige verlichting ondervond gedurende ten minste 50% van de behandelperiode; een respondent op buikpijn/ongemak was een patiënt die een verbetering van 30% of meer ondervond gedurende ten minste 50% van de behandelperiode zonder dat de buikpijn of -ongemak ooit slechter was dan bij aanvang.

Aanhoudende respondenten werden gedefinieerd als patiënten die voldeden aan de definitie van het co-primaire eindpunt en daarnaast ook respondent waren gedurende tenminste 2 van de 4 laatste weken behandeling. In beide studies was dit percentage ongeveer gelijk aan het percentage patiënten dat het co-primaire eindpunt haalde en de verschillen waren eveneens significant.

In het EPAR zijn voorts de resultaten van de twee studies samengevoegd (gepoolde dataset) en significante verschillen gevonden voor alle primaire en secundaire eindpunten. Statistisch significante effecten werden bereikt na 1 week en hielden aan gedurende de volledig behandelperiode. Ook voor een secundaire eindpunt zoals opgezette buik (gemeten met een numerieke 11-puntsschaal) werd met linaclotide versus placebo een gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde gevonden van -1,9 versus -1,0 punten (p-waarde least squares test p<0,0001). Voor het aantal spontane defecaties/week (een secundair eindpunt) was dit 2,2 versus 0,7 (p<0,0001), voor consistentie van de ontlasting (gemeten met de BSFS score, British Stool Function Scale) 2,0 versus 0,6 (p<0,0001) en voor persen (5-puntsschaal) -1,3 versus -0,6 (p<0,0001).

Kwaliteit van leven

In onderzoek 302 is kwaliteit van leven nagegaan met de EQ-5D en met het IBS-QOL instrument. Na 12 en 26 weken was de gemiddelde verandering in de samenvattende score (utiliteitsindex) over de 5 EQ-5D vragen (t.a.v. mobiliteit, zelf-zorg, dagelijkse activiteiten, angst/depressie en pijn/ongemak) groter in de linaclotide- dan in de placebo-groep (week 12: 0,079 vs. 0,045, $p=0,0005$; week 26: 0,085 vs. 0,059, $p=0,0056$). Deze effecten waren bijna geheel toe te kennen aan verbeteringen in het gedeelte pijn/ongemak. Verschilcores op de samenvattende schaal en de acht subschalen van het IBS-QOL instrument bij week 12 en week 26 waren alle sterk significant beter in de linaclotide- dan placebo groep (p waarden $<0,0001$).

In onderzoek 31 zijn ook significante verbeteringen gezien met linaclotide versus placebo op de EQ-5D utiliteitsscore. Op de VAS (Visual Analogue Scale, een door de patiënt op papier aangegeven score van 0 tot 10 op een voorgedrukte schaal) waren de verschillen niet significant. Verschilcores op het IBS-QOL instrument van aanvang tot einde van de behandelperiode waren alle significant, behalve die op de subschaal 'interferentie met activiteiten'.

Subgroepanalysen.

Naar aanleiding van een vraag van de CHMP over het gebruik van bijkomende medicatie in studies 302 en 31 heeft de fabrikant aanvullende analyses gedaan. In één daarvan is in de gepoolde dataset bij 805 patiënten in de linaclotide-armen en 797 patiënten in de placeboarmen de verdeling van comedicaties tijdens de behandelingsperiodes nagegaan. Uit opgave van de fabrikant blijkt dat met name bisacodyl als 'rescue' medicatie minder vaak werd gebruikt door patiënten met linaclotide dan met placebo (56,3% versus 75,2%) en NSAIDs ongeveer even vaak (23,2% versus 26,5%). In het EPAR worden wel subgroepanalysen naar leeftijd, geslacht, etniciteit en ziekte-ernst (pijn-categorie bij aanvang) weergegeven, maar niet naar voorafgaande therapie of concomitante therapie.

In aparte, niet-gepubliceerde subgroepanalysen van beide studies (302 en 31) zijn significante effecten gezien bij de combinatie van linaclotide met NSAIDs versus placebo met NSAIDs. In studie 302 betrof dit een respons op buikpijn/ongemak na 12 weken met linaclotide versus placebo gezien bij 52 versus 42 patiënten (odds ratio 2,4[1,4-4,3], $p=0,003$) en in studie 302 bij 58 versus 47 patiënten (odds ratio 2,0[1,2-3,6], $p=0,015$). In één van beide studies is in subgroepanalyse tevens een significant effect gezien van de combinatie linaclotide plus 'laxantia/probiotica' versus placebo+'laxantia/probiotica' (studie 31: respons op buikpijn/ongemak na 12 weken bij 20 versus 12 patiënten (odds ratio 3,6[1,2-10,6], $p=0,02$). In de andere studie was dit effect niet significant, mogelijk in verband met kleine aantallen.

Indirecte vergelijking met standaardtherapie. De resultaten van dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken naar werkzaamheid en effectiviteit van macrogol, psylliumzaad en mebeverine bij patiënten met PDS en/of niet door organische oorzaken verklaarde constipatie worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. Gunstige effecten van macrogol, psylliumzaad en mebeverine versus placebo, bij patiënten met prikkelbare darmsyndroom en/of constipatie, indirect te vergelijken met linaclotide

<i>onderzoek</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>actieve arm</i>	<i>placebo arm</i>	
<i>eerste auteur, jaartal [ref]</i>		<i>interventie (n); uitkomst</i>	<i>placebo (n); uitkomst</i>	<i>risicoverschil# [95% BI], p</i>
macrogol				
Chapman 2013 ¹⁷	aantal volledige spontane ontlastingen in de laatste behandelweek, gem. +/- s.d.	macrogol† (n=67); 4,40 +/- 2,58	placebo (n=70); 3,11 +/- 1,94	[1,17-1,95], $p<0,0001$
Corazzari 1996 ^{11,12}	defecaties 8 weken, gem. aantal/week +/- s.d.	macrogol†† (n=25); 4,8 +/- 2,3	placebo (n=23); 2,8 +/- 1,6	$p<0,002$
Corazzari 2000 ^{11,13}	complete remissie van symptomen van constipatie bij week 24, in %	macrogol†† (n=33); 77%	placebo (n=37); 20%	$p<0,001$
psylliumzaad				
Bijkerk 2009 ¹⁸	adequate verlichting van symptomen (globaal en constipatie) gedurende tenminste 2 weken, in %	psylliumzaad (n=85); 46%	placebo (n=93); 32%	relatief risico 1,36 [0,90 - 2,04]
Longstreth	gem. verandering	psylliumzaad (n=26);	placebo (n=34);	

1981 ¹⁹	symptoom-score van 0 tot 8 weken			
	- normale defecatie	van 3,3 naar 6,3	van 4,1 naar 6,0	N.S.
	- dunne ontlasting	van 6,1 naar 5,1	van 6,0 naar 5,3	N.S.
	- harde ontlasting	van 1,4 naar 1,3	van 2,3 naar 1,3	N.S.
	- pijnepisodes	van 6,4 naar 4,6	van 9,2 naar 5,7	N.S.
mebeverine				
Kruis 1986 ^{20**}	patiënten met verbetering of verdwijnen van symptomen †:	mebeverine (n=40 ITT);	placebo (n=40 ITT);	
	- buikpijn, in %	22,5%	27,5%	N.S.
	- onregelmatige toiletgang, in %	12,5%	25,0%	N.S.
	- flatulentie, in %	2,5%	7,5%	N.S.

Aantallen hebben betrekking op daadwerkelijk behandelde patiënten, tenzij anders vermeld gem.: gemiddelde s.d.: standaarddeviatie. * Mann-Whitney U test op totale symptoomscores. N.S. niet significant (verschil in verandering tussen interventie en placebo) # tenzij anders vermeld ** N.B. compliantie bij 4 weken 80%, 50% bij 12 weken † in combinatie met elektrolyten (PEG 3350) †† in combinatie met elektrolyten (PMF-100) en Simethicon ## borborygmi † publicatie vermeldt niet of dit gaat om de laatste meting met bekende meetwaarden, dan wel een vast meetmoment (4, 8, 12 of 16 weken)

Macrogol. Macrogol in combinatie met elektrolyten is onderzocht in twee kleine, dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken.^{13,17} In één daarvan was PDS-C een inclusiecriteria.¹⁷ In het andere bestond de onderzochte populatie grotendeels uit patiënten met PDS.¹³

In het onderzoek van **Chapman et al., 2013** werden 139 patiënten met PDS uitsluitend van het subtype PDS-C (PDS met vooral constipatie) volgens de ROME-III criteria ingesloten: 68 in de macrogol + elektrolyten groep en 71 in de placebogroep. De behandelperiode, na een run-in periode van 14 dagen zonder medicatie, bedroeg 28 dagen. Tijdens de studie was het gebruik van andere laxantia of middelen tegen constipatie niet toegestaan, in tegenstelling tot de linaclotide studies. Indien de patiënt gedurende 3 maanden voor de studie een stabiele dosis vezels gebruikte, mocht dit wel worden gecontinueerd. Het primaire eindpunt was het gemiddelde aantal volledige spontane ontlastingen (SBM: spontaneous bowel movements) per dag in de laatste behandelweek (week 4). In week 4 was het gemiddelde wekelijkse aantal spontane volledige ontlastingen in de macrogol + elektrolyten groep statistisch significant hoger dan in de placebogroep (tabel 6). De scores voor buikpijn/ongemak verschilden niet statistisch significant tussen macrogol + elektrolyten en placebo. In beide behandelarmen werd wel een significante afname van scores voor buikpijn/ongemak gezien ten opzichte van de run-in periode.

Psylliumzaad. De werkzaamheid en effectiviteit van 'bulkvormende laxantia', waaronder psylliumzaad en zemelen, zijn onderzocht in 12 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken bij 691 patiënten met PDS (diagnose gesteld hetzij op basis van Rome criteria of de zg. Manning criteria hetzij op klinische gronden) als onderdeel van een Cochrane-artikel uit 2011.⁸ Er werd geen voordeel met 'bulkvormende laxantia' ten opzichte van placebo gezien op verbetering van buikpijn (4 studies, 186 patiënten, gestandaardiseerd gemiddeld verschil SMD 0,03 [95% betrouwbaarheidsinterval -0,34 - 0,40, p=0,87], 'global assessment' (11 studies, 565 patiënten, relatief risico 1,10 [0,91 - 1,33], p=0,32) of symptoomscore (3 studies, 126 patiënten, SMD -0,00 [-0,43 - 0,43], p=1,00). De meeste onderzoeken betroffen onoplosbare zemelen of vergelijkingen tussen actieve interventies. De meta-analyse bevatte slechts één dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek met psylliumzaad bij patiënten met prikkelbare darmsyndroom (**Longstreth et al., 1981**)¹⁹. In dat onderzoek maakten 60 van de 77 gerandomiseerde patiënten (26 in de psylliumzaad groep en 34 in de placebogroep) de 8 weken durende studie af. Er was geen verschil tussen de groepen in toename van normale ontlastingen of afname van pijn. Buiten de meta-analyse is er nog 1 dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek beschikbaar (**Bijkerk et al., 2009**).¹⁸ In deze studie bij patiënten met PDS (Rome II criteria; 56% had PDS-C) werden patiënten gerandomiseerd naar psyllium 10 g (n=85), tarwe 10 g (n=97) en placebo (rijstbloem, n=93). Het responspercentage was in de eerste en in de tweede maand significant hoger in de psyllium groep dan in de placebogroep, maar in de derde maand was het verschil tussen psyllium en placebo niet meer statistisch significant (tabel 5). In een subgroep analyse bij patiënten met PDS-C scoorde psyllium alleen in de eerste maand significant beter dan placebo. 40% van de patiënten (n=111) kon tijdens de behandelperiode niet verder worden opgevolgd ('lost to follow-up'). 61% van de patiënten voldeed niet aan de ROME II-criteria voor PDS.

Hoewel geprobeerd werd om de behandelingen dubbelblind aan te bieden, raadde achteraf 75% van de patiënten correct welke behandeling ze hadden ontvangen.

Mebeverine. In de dubbelblinde gerandomiseerde studie van **Kruis et al., 1986** werden 120 patiënten met symptomen van PDS (vooral constipatie: 36%, vooral diarree: 18%, onbepaald: 46%) behandeld met mebeverine 400 mg/dag (n=40), placebo (n=40) en tarwezemelen 15 g/dag (n=40).²⁰ Er werden geen significante verschillen in symptoomscores tussen patiënten in de mebeverine-arm en de placebo-arm gezien. In dit onderzoek maakten 21 patiënten (17,5% het onderzoek niet af. Na 12 weken was bij ongeveer 50% de behandelcompliance onvolledig.

Discussie. De twee beschikbare fase III onderzoeken, studie 302 en studie 31, laten significante effecten zien met linaclotide ten opzichte van placebo op co-primaire uitkomstmaten, namelijk de respons op symptomen na 12 weken en de respons op graad van verlichting van PDS na 12 weken. De omvang van de gevonden effecten was aanzienlijk (respons verschillen 13-23% op buikpijn/ongemak en verlichting van symptomen met 1-item vraag) en er waren ook significante effecten op secundaire eindpunten zoals aanhoudende respons. De onderzoeken waren groot (beide ongeveer 800 patiënten), dubbelblind opgezet en uitgevoerd en de uitkomstmaten waren in overeenstemming met de definities van de EMA. De uitkomstmaten kunnen beschouwd worden als de beste beschikbare benadering van klinisch relevante uitkomstmaten. Een gevalideerd PRO-instrument (patient-reported outcomes) had meer informatie kunnen geven over een als klinisch relevant ervaren behandelresultaat. De fase III studies geven echter voldoende bewijs voor werkzaamheid van linaclotide ten opzichte van placebo.

In hoeverre de onderzochte patiënten en de resultaten representatief zijn voor de Nederlandse context, hangt samen met de voorafgaande niet-medicamenteuze behandeling. Het EPAR en de publicaties vermelden niet of linaclotide in beide gerandomiseerde behandelarmen daadwerkelijk was toegevoegd aan standaardzorg volgens de zelfhulpadviezen zoals die in de NHG-standaard, de multidisciplinaire richtlijn en onderliggende documenten zijn geformuleerd.^{2,23} Bekend is wel dat de onderzochte patiënten in de registratiestudies waren gerecrueteerd in de Verenigde Staten en Canada, waar eet- en leefgewoonten anders zijn dan in Nederland (vooral in de VS). Een mogelijke aanwijzing hiervoor is bijvoorbeeld de BMI (body mass index). Deze was gemiddeld 28 (standaarddeviatie 6) bij patiënten in beide behandelarmen van het onderzoek LN-MD-31, wat waarschijnlijk hoger ligt dan de gemiddelde BMI bij Nederlandse patiënten met PDS-C. Bij gezonde mensen ligt de BMI tussen 20 en 25. Het EPAR bevat wel een subgroep-analyse naar BMI, maar deze legt de afkapwaarde bij een BMI boven of onder de 30, zodat de vraag nog steeds niet is beantwoord wat de effectiviteit van linaclotide is bij patiënten die voldoende afvallen alvorens medicamenteuze therapie te overwegen.

Echter, uit een Canadese richtlijn (1999) en een richtlijn uit de VS van de American College of Gastroenterologists (2009) blijkt dat uitleg, voorlichting en leefstijladviezen als eerste stap worden genoemd bij de behandeling van PDS-C. Dat zou betekenen dat het beleid overeenkomt met het beleid dat de NHG-standaard en MDR voorstaan. Echter, zoals hierboven besproken komt uit de fase III studies niet naar voren in hoeverre de deelnemende patiënten uit Canada en de VS deze zorg gehad hebben.

De fabrikant claimt meerwaarde bij toevoegen van linaclotide aan ondersteunende medicamenteuze therapie. Rechtstreeks vergelijkend gerandomiseerd onderzoek tussen de combinatie linaclotide+macrogol versus macrogol (eventueel in combinatie met NSAID's of paracetamol) is echter niet voorhanden. In de registratiestudies was het gelijktijdig gebruik van volumelaxantia zoals macrogol geen inclusie criterium, evenmin als het gelijktijdig gebruik van NSAID's, paracetamol of mebeverine. Eventuele behandeling met deze alternatieven als co-medicatie werd overgelaten aan de behandelend arts. In de studies 302 en 31 gebruikte ongeveer 10% van de onderzochte patiënten tijdens de studie een NSAID. Naar aanleiding van een vraag van de CHMP tijdens het registratieproces zijn post-hoc subgroepenanalyses betreffende het primaire eindpunt uitgevoerd. Dit betrof subgroepen met NSAIDs (n=203 in studie 302 en n=204 in studie 31) en laxantia/probiotica (n=77 in studie 302 en n=75 in studie 31). De resultaten van deze post-hoc-subgroep analyses laten zien dat de frequentie van respons op buikpijn/ongemak na 12 weken significant hoger (beter) was bij patiënten die behandeld werden met linaclotide toegevoegd aan NSAIDs dan met placebo in combinatie met NSAIDs. Ook de respons op 'graad van verlichting' na 12 weken was significant hoger met linaclotide toegevoegd aan NSAIDs dan placebo toegevoegd aan NSAIDs, in beide studies. De uitkomsten met linaclotide toegevoegd aan laxantia/probiotica waren niet significant verschillend van die met placebo toegevoegd aan

laxantia/probiotica in studie 302, maar de aantallen waren klein. In studie 31 waren de respons op buikpijn/ongemak en de respons op 'graad van verlichting' na 12 weken significant hoger (beter) met linaclotide toegevoegd aan laxantia/probiotica versus placebo toegevoegd aan laxantia/probiotica (respons op buikpijn/ongemak: n= 12 vs. n= 20, odds ratio 3,6 [1,2 - 10,6] ; respons op 'graad van verlichting': n= 4 vs. n= 12, odds ratio 3,9 [1,1-14,0]). De mate van klinische relevantie van deze verschillen is onbekend. Deze bevindingen geven dus enige steun aan de hypothese dat het toevoegen van linaclotide aan genoemde behandelingen geassocieerd is met betere symptoomrespons. Het betrof echter kleine aantallen in niet-gepubliceerde subgroep-analysen van onderzoeken die met een ander doel waren opgezet en uitgevoerd. De subgroepen waren breed gedefinieerd ('laxantia/probiotica' en 'NSAIDs' met overeenkomstige ATC-codes in plaats van macrogol, psylliumzaad, mebeverine). Details over frequentie en dosis van de gebruikte NSAIDs ontbreken. Over paracetamol en over mebeverine als co-medicatie met linaclotide vermelden het EPAR en de publicaties niets. Bij afwezigheid van formeel bewijs in de vorm van direct vergelijkend gerandomiseerd dubbelblind onderzoek biedt een dergelijke subgroepanalyse onvoldoende onderbouwing voor een klinisch relevant verschil in effectiviteit van linaclotide als toevoeging aan farmacotherapie als macrogol, NSAIDs of paracetamol in de huisartspraktijk.

Het is niet uitgesloten dat linaclotide in de praktijk daarnaast wordt ingezet als alternatief voor andere medicamenteuze behandelingen (naast voorlichting en leefstijladvies). Linaclotide is echter niet in fase III onderzoek rechtstreeks vergeleken met de behandelingen die in de richtlijnen worden genoemd, nl. macrogol, psylliumzaad, pepermuntolie, NSAIDs, paracetamol of mebeverine. De therapeutische waarde van linaclotide als alternatief voor deze behandelingen kan dus alleen worden bepaald op basis van indirecte vergelijking.

In het onderzoek met **macrogol** van Chapman et al. kwam de onderzochte populatie qua ziekte-definitie goed overeen met die van PDS-C: in het onderzoek van Chapman et al werden ROME-III criteria gebruikt.

De uitkomsten van Chapman et al laten wel bewijs zien voor werkzaamheid van macrogol ten opzichte van placebo met een significante toename in het aantal volledige spontane ontlastingen van ongeveer 1 à 2 keer per week en een forse toename in het aantal complete remissies van symptomen van constipatie (77% versus 20%). Op de uitkomst buikpijn/ongemak werden echter geen significante verschillen ten opzichte van placebo gezien. De scores op buikpijn/ongemak in het onderzoek verschilden na 28 dagen behandeling wel significant ten opzichte van de run-in-periode. Dit effect trad echter op zowel met placebo als met macrogol, wat duidt op een groot placebo-effect. Met linaclotide is, ten opzichte van placebo, wel een effect op pijn aangetoond en ook kwaliteit van leven. Voor wat de EQ-5D betreft was dit effect vrijwel geheel terug te voeren op het effect op pijn, op de ziektespecifieke schaal is er een breder effect waargenomen. Of een dergelijk verschil in effect op pijn ook ten opzichte van macrogol (al dan niet in combinatie met NSAID's of paracetamol) bestaat, is niet middels direct vergelijkend onderzoek aangetoond.

Het onderzoek van Chapman et al was echter klein en de uitkomstmaten waren niet gestandaardiseerd volgens EMA-definities. In zijn algemeenheid is het beschikbare bewijs voor effectiviteit van macrogol, al dan niet in combinatie met NSAID's of paracetamol, zeer beperkt. Uit de registratiestudies met linaclotide blijkt bovendien niet of en hoe de geïncludeerde patiënten behandeld zijn met leefstijladvies conform de richtlijnen en met welk resultaat. Het is daarom ook op dat punt onduidelijk of de onderzochte populaties overeenkomen. Een indirecte vergelijking is derhalve niet mogelijk.

Chapman et al. concludeerden 'alone or in combination with other established symptomatic therapies, polyethylene glycol+electrolytes (PEG+E) could be considered as a cost-effective option in treating the constipation element of IBS without exacerbating other symptoms of the condition.' Zonder dat een effect van macrogol op pijn rechtstreeks is aangetoond, wijzen Chapman et al., dus op macrogol (PEG+E) als therapeutische optie voor het constipatie-element van PDS-C.²⁴

Het is denkbaar dat linaclotide een plaats kan hebben voor patiënten die niet uitkwamen met macrogol of die niet voor behandeling met macrogol in aanmerking kwamen. Een dergelijke toepassing is vooral denkbaar in de specialistische setting. De registratiestudies lijken echter meer opgezet en uitgevoerd in een algemene populatie dan in de specialistische setting.

Significante effecten met linaclotide versus placebo werden gezien in de subgroep patiënten die op een niet nader aangeduid moment tijdens de onderzoeken behandeld werden met NSAIDs. Details over dosering van de NSAIDs en over de relevantie van de omvang van de verschillen ontbreken. Ook in de subgroep patiënten die behandeld werden met 'laxantia/probiotica' is in één van beide onderzoeken een significant effect gezien. Het is niet duidelijk in hoeverre het daarbij ging om macrogol of andere laxantia. Lactulose wordt bij de behandeling van PDS zelfs wordt afgeraden. Probiotica worden niet genoemd in de richtlijnen. De subgroep met 'laxantia/probiotica' was bovendien klein (in totaal 62 met een respons binnen een groep van 152 met 'laxantia/probiotica' van de 808 patiënten in beide onderzoeken, beide onderzoeksarmen). Deze post-hoc subgroepanalyse is onvoldoende als onderbouwing voor effectiviteit van linaclotide bij patiënten die niet uitkomen met macrogol eventueel in combinatie met NSAIDs of paracetamol of als toevoeging aan macrogol/NSAIDs/paracetamol.

De beperkte hoeveelheid en kwaliteit van het bewijs voor de effectiviteit van macrogol en NSAID/s of paracetamol bij PDS-C speelt ongetwijfeld een rol bij het advies in onder andere de NHG-standaard en de Multidisciplinaire richtlijn om PDS in de eerste plaats niet medicamenteus te behandelen met voorlichting en advies ten aanzien van zelfhulp, dieet en leefstijl. Ook in internationale richtlijnen worden uitleg, voorlichting en leefstijladviezen als eerste stap genoemd bij de behandeling van PDS-C. Dat zou betekenen dat het beleid overeenkomt met het beleid dat de NHG-standaard en MDR voorstaan. Uit de fase 3 studies komt niet naar voren in hoeverre de deelnemende patiënten uit Canada en de VS deze zorg gehad hebben. Het staat bijvoorbeeld niet vermeld bij de in- en exclusiecriteria. Het is daarmee niet mogelijk om conclusies te verbinden over linaclotide toegevoegd aan leefstijl adviezen vergeleken met macrogol toegevoegd aan leefstijl adviezen. Er kunnen alleen conclusies getrokken worden over linaclotide versus placebo.

Van de onderzoeken met *psylliumzaad* was er één vrij recent (Bijkerk et al, 2009) en adequaat opgezet. In een subgroep die voldeed aan de criteria voor PDS-C werden in de eerste maand, maar niet in de tweede en derde maand, significante effecten gezien met psyllium ten opzichte van placebo. Noch in dit onderzoek noch in overige onderzoeken met psylliumzaad of andere bulkvormende laxantia werden uiteindelijk significante effecten gevonden zodat de werkzaamheid van psylliumzaad als niet bewezen moet worden beschouwd.

Een eerder verschenen meta-analyse met zes onderzoeken, waarin zowel macrogol als psylliumzaad als spasmolytica bij PDS zijn geëvalueerd liet een voordeel zien voor behandeling van PDS met psylliumzaad ten opzichte van placebo met een Number Needed to Treat van 6.²⁵ Sommige onderzoekers interpreteren deze oudere meta-analyse en ook het recentere onderzoek van Bijkerk et al. als bewijs voor effectiviteit van psylliumzaad bij PDS.²⁶ Anderen wijzen er echter op dat de meta-analyse van Ford et al., 2008 alleen studies van lagere kwaliteit omvatte.²⁴ De meta-analyse is overgedaan volgens de Cochrane-systematiek en sterk uitgebreid, met de genoemde conclusies namelijk dat er onvoldoende bewijs is voor effectiviteit van psylliumzaad bij behandeling van PDS.⁸

Het enige onderzoek waarin de werkzaamheid van *mebeverine* bij PDS is onderzocht is sterk verouderd (1981) en toont geen verschil in effectiviteit ten opzichte van placebo.

Conclusie Fase III studies ondersteunen de werkzaamheid van linaclotide ten opzichte van placebo. De studies vermelden niet of de patiënten in de klinische studies conform de richtlijnen zijn behandeld met leefstijlmaatregelen en of deze populatie overeenkomt met die uit de behandelpraktijk in Nederland. Direct vergelijkend onderzoek tussen linaclotide en de gebruikelijke behandeling van macrogol, al dan niet in combinatie met NSAIDs/paracetamol, ontbreekt. Een indirecte vergelijking van linaclotide met de gebruikelijke behandeling is niet mogelijk, want voor de gebruikelijke behandeling is slechts beperkt bewijs beschikbaar, en de geïncludeerde patiënten zijn niet vergelijkbaar.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Ongunstige effecten van linaclotide en macrogol

	<i>linaclotide</i>	<i>macrogol</i>
meest frequent	Zeer vaak (≥ 1/10): diarree, Vaak (1-10%): virale gastro-enteritis, buikpijn, winderigheid, opgezette buik, duizeligheid,	Vaak (1-10%): abdominale zwelling en/of pijn, diarree, misselijkheid. Soms (0,1-1%): braken, opgeblazen gevoel, ontlastingsaandrang en fecale

	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) : fecale incontinentie, ontlastingsaandrag, verminderde eetlust, orthostatische hypotensie Voorts is huiduitslag gemeld	incontinentie.
ernstig	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) dehydratie, hypokaliëmie, zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) daling van bicarbonaat in het bloed	Zeer zelden ($< 0,01\%$): overgevoeligheidsreacties (bv. door macrogol of zwaveldioxide) zoals jeuk, urticaria, uitslag, gezichtsoedeem, Quincke-oedeem, bronchospasme, anafylactische shock. Voorts zijn diarree in combinatie met elektrolytafwijkingen en/of dehydratie gemeld, vooral bij oudere patiënten.

Evidentie²⁷. Linaclotide werd oraal toegediend aan 1.166 patiënten met PDS-C in gecontroleerde klinische onderzoeken. 892 van deze patiënten kregen linaclotide in de aanbevolen dosis van 290 mcg per dag. De totale blootstelling in het klinisch ontwikkelingsplan overschreed 1500 patiëntjaren. De meest gemelde bijwerking die geassocieerd werd met de behandeling met linaclotide was diarree, hoofdzakelijk licht tot matig in intensiteit, die bij 19,5% (studie 31) dan wel 19,7% (studie 302) van de patiënten optrad. In de placebogroep trad diarree op bij 3,5% (studie 31) dan wel 2,5% (studie 302). In zeldzame en meer ernstige gevallen, kan diarree – als consequentie – leiden tot het optreden van dehydratie, hypokaliëmie, daling van de concentratie bicarbonaat in het bloed, duizeligheid, en orthostatische hypotensie. Andere vaak voorkomende bijwerkingen ($> 1\%$) waren buikpijn, een opgezette buik en winderigheid.

In de SmPC van macrogol staan de bijwerkingen vermeld die zijn gerapporteerd tijdens klinische studies bij constipatie (600 patiënten) en tijdens post-marketing gebruik. Evenals voor linaclotide staan voor macrogol gastro-intestinale bijwerkingen op de voorgrond die mogelijk verband houden met de werkzaamheid en/of de behandelde aandoening (tabel 6).

Conclusie. Linaclotide geeft meer bijwerkingen dan placebo, vooral diarree. De bijwerkingen van linaclotide komen overeen met macrogol.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met linaclotide en macrogol*

	<i>linaclotide</i>	<i>macrogol</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Linaclotide werd in december 2012 voor het eerst in de Verenigde Staten geregistreerd. Het is vanaf mei 2013 beschikbaar in Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Denemarken, Noorwegen, Zweden, Finland en IJsland. Vanaf september 2013 is het ook op de markt in Zwitserland en vanaf oktober 2013 in Oostenrijk.

Macrogol is in combinatie met elektrolyten van verschillende samenstelling in Nederland voor 2000 geregistreerd (bv. Transipeg 2,95 g in 1995, Movicolon 13,8 g in 1996, Forlax 10 g in 1999).

Conclusie. De ervaring met linaclotide is beperkt, die met macrogol is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Linaclotide: Patiënten met een bekende of vermoedelijke mechanische gastro-intestinale obstructie. Macrogol: Ernstige, inflammatoire colopathieën (zoals colitis ulcerosa en ziekte van Crohn) of toxisch megacolon, geassocieerd met symptomatische stenose, perforatie of risico op perforatie in het spijsverteringssysteem, ileus of verdenking van intestinale obstructie, pijnlijke abdominale syndromen van onbepaalde oorsprong.

Specifieke groepen: Linaclotide: linaclotide is nog niet onderzocht bij patiënten met chronische ontstekingsaandoeningen van het maag-darmkanaal, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa; daarom wordt het gebruik van linaclotide afgeraden bij deze patiënten. Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten. Linaclotide mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat het nog niet is onderzocht bij deze populatie. Aangezien bekend is dat de GC-C-receptor op jonge leeftijd overexpressie vertoont, kunnen kinderen jonger dan 2 jaar bijzonder gevoelig zijn voor de effecten van linaclotide.

Interacties: niet van toepassing (zie Overig)

Waarschuwingen en voorzorgen: Linaclotide dient te worden gebruikt nadat ziekten van de organen uitgesloten zijn en een diagnose van matige tot ernstige IBS-C is gesteld. Zowel voor linaclotide als voor macrogol geldt, dat bij ernstige of langdurige diarree medisch advies nodig is, stopzetting van de behandeling tot de diarree verdwenen is overwogen moet worden en dat extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vatbaar zijn voor een verstoring van de water- of elektrolytenhuishouding (bijv. ouderen, patiënten met hart- en vaatandoeningen, diabetes, hoge bloeddruk) en een elektrolytencontrole moet worden overwogen. Macrogol: De medicinale behandeling van constipatie is slechts een hulpmiddel bij een gezonde levenswijze en dieet, zoals: verhoogde inname van vocht en plantaardige vezels, aangepaste fysieke activiteit en herstel van de darmreflex. Patiënten met erfelijke problemen van fructose-intolerantie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Overig: Linaclotide: Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties tussen geneesmiddelen. Linaclotide is zelden detecteerbaar in plasma na toediening van de aanbevolen klinische doses en in vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat linaclotide noch een substraat noch een remmer/inductor is van het cytochroom P450-enzymstelsel en geen wisselwerking aangaat met een reeks van vaak voorkomende uitstroom- en opnametransporteiwitten. Macrogol: Farmacokinetische gegevens bevestigen dat macrogol na orale toediening geen gastro-intestinale resorptie of biotransformatie ondergaat.

Conclusie. De toepasbaarheid van linaclotide en macrogol is vergelijkbaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van linaclotide en macrogol

	<i>linaclotide</i>	<i>macrogol</i>
toedieningswijze	oraal (capsule)	oraal (als drank)
toedieningsfrequentie	1 dd	1 dd

Linaclotide moet ten minste 30 minuten voor de maaltijd worden ingenomen in verband met een mogelijk toegenomen kans op gastro-intestinale bijwerkingen bij wisselwerking met voedsel.²⁷ Macrogol (1 tot 2 sachets elk opgelost in een glas water) wordt bij voorkeur ingenomen in één enkele dosis 's ochtends.

Conclusie. Het gebruiksgemak van linaclotide en macrogol is vergelijkbaar.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De WAR heeft geen eenduidig advies kunnen geven over de therapeutische waarde, omdat informatie ontbreekt, waaruit blijkt of de patiënten in de studies met linaclotide vergelijkbaar zijn met de patiënten die in de Nederlandse praktijk conform de richtlijnen worden behandeld door de huisarts dan wel door de specialist.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

'Linaclotide is het eerste geneesmiddel dat specifiek geregistreerd is voor PDS-C. Het heeft effect op een scala aan PDS symptomen en niet slechts op één symptoom zoals constipatie of pijn. Omdat er geen geregistreerde of bewezen effectieve behandeling voor PDS-C bestaat, is linaclotide in het klinisch studieprogramma vergeleken met placebo. In zowel de linaclotide-armen als in de placebo-armen van de klinische studies waren de meest gebruikelijke medicamenteuze therapieën bij PDS-C echter toegestaan. Het fase III klinisch onderzoeksprogramma bestaat uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle groepen studies met ruim 1600

patiënten en voldoet volledig aan de eisen van de CHMP. Deze registratiestudies leveren direct bewijs voor toepassing [sic] van linaclotide aan bestaande medicamenteuze therapie. De primaire vergelijking is linaclotide plus ondersteunende medicamenteuze therapie versus placebo plus ondersteunende therapie.

De twee pivotal fase III studies tonen aan dat linaclotide een robuuste statistisch significant en klinisch relevante verbetering ten opzichte van placebo bewerkstelligt. De verbeteringen van zowel pijnklachten als defecatieproblemen treden reeds op na week 1 en houden gedurende de behandelperiode aan. Ook zijn significante en relevante verbeteringen van de kwaliteit van leven getoond. Linaclotide heeft een lokaal effect in de darmen en kent dientengevolge een gunstig bijwerkingenprofiel. Linaclotide is goed toepasbaar bij het grootste deel van de volwassen patiënten met PDS-C.

Het kan niet uitgesloten worden dat linaclotide in de dagelijkse praktijk ook als alternatief voor de meest gangbare medicamenteuze behandelingen wordt gebruikt.'

Linaclotide heeft een **therapeutische meerwaarde** voor de behandeling van matig tot ernstig PDS-C omdat het de enige behandeling is met een aangetoonde klinisch relevante effectiviteit voor een scala aan symptomen."

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Het beschikbare bewijs voor werkzaamheid en effectiviteit van linaclotide is beperkt tot placebo-gecontroleerd onderzoek. De twee fase III onderzoeken zijn omvangrijk, adequaat opgezet en uitgevoerd en de eindpunten zijn in overeenstemming met de definities van EMA. De eindpunten zijn gebaseerd op rapportage van symptomen door de patiënt.

De gekozen onderzoekopzet, nl placebogecontroleerd onderzoek in de algemene populatie, is niet geschikt om uitspraken te doen over die toepassing waarvoor de fabrikant meerwaarde claimt, namelijk toevoeging van linaclotide aan bestaande medicamenteuze therapie. Niet is gedocumenteerd of de onderzochte patiënten eerder behandeld waren met leefstijlmaatregelen en gebruikelijke therapie zoals macrogol en eventueel NSAID's /paracetamol. Uit de publicaties van Quigley en Rao en uit het EPAR blijkt niet dat de onderzochte patiënten deze behandeling daadwerkelijk hebben geprobeerd en met welk resultaat.

De meest gebruikelijke therapie die in de NHG-standaard en in de richtlijn wordt aanbevolen bestaat uit leefstijlmaatregelen of na falen daarvan macrogol, eventueel in combinatie met NSAID's of paracetamol. Het is uit de publicaties niet duidelijk of de patiënten in beide behandelarmen in de registratiestudies zijn behandeld met leefstijladvies conform de NHG-standaard. Linaclotide is niet in dubbelblind gerandomiseerd onderzoek rechtstreeks vergeleken met deze meest gebruikelijke therapie. De claim dat linaclotide in combinatie met niet medicamenteuze therapie (o.a. leefstijladvies) als alternatief voor o.a. macrogol in combinatie met niet-medicamenteuze therapie meerwaarde heeft, is niet rechtstreeks onderzocht. Deze claim zou daarom moeten worden beoordeeld op basis van een indirecte vergelijking. Vanwege verschillen in opzet en uitvoering van de onderzoeken is een dergelijke indirecte vergelijking echter niet goed mogelijk, omdat voor de gebruikelijke behandeling slechts beperkt bewijs beschikbaar is, waarbij de geïncludeerde patiënten niet vergelijkbaar zijn. Bij patiënten met PDS-C is met linaclotide een reductie van 19% in symptomen zoals buikpijn en abdominaal ongemak, gezien, maar alleen ten opzichte van placebo. Ook is een effect op de kwaliteit van leven gezien, dat deels op het effect op pijn lijkt te berusten.

Het beschikbare bewijs voor werkzaamheid van psylliumzaad en mebeverine is beperkt, sterk verouderd en het laat geen bewijs voor werkzaamheid zien.

De aard en frequentie van bijwerkingen van linaclotide en macrogol komen overeen. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van linaclotide zijn alle vergelijkbaar met die van macrogol. De ervaring met linaclotide is geringer dan die met macrogol.

De WAR heeft geen eenduidig advies kunnen geven over de therapeutische waarde, omdat informatie ontbreekt, waaruit blijkt of de patiënten in de studies met linaclotide vergelijkbaar zijn met de patiënten die in de Nederlandse praktijk conform de richtlijnen worden behandeld door de huisarts dan wel door de specialist.

5. Literatuur

1. NHG-standaard Prikkelbaredarmsyndroom: eerste herziening. Huisarts Wet 2012;55:204-9.

2. NHG. Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. www NHG org, 2011.
3. Guthrie E, Thompson D. Abdominal pain and functional gastrointestinal disorders. *BMJ* 2002;325:701-3.
4. Corazziari E. New Rome criteria for functional gastrointestinal disorders. *Dig Liver Dis* 2000;32 Suppl 3:S233-S234.
5. Trimbos Instituut, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, V&VN, et al. Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling GGZ, (ed.). Multidisciplinaire Richtlijn Somatische Onvoldoende Lichamelijke Klachten (SOLK) en Somatoforme Stoornissen. 1-1-2010.
6. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR, III. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-5.
7. van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, et al. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huissartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: Nivel/RIVM, 2004. Beschikbaar via http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/ns2_rapport1.pdf.
8. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003460.
9. CHMP/EMA. CHMP Assessment report Constella. International non-proprietary name: linaclotide. Londen: CHMP/EMA, 2012. via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002490/human_med_001597.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. CHMP/EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of the irritable bowel syndrome. Draft. CHMP/EWP/785/97 Rev. 1. Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in March 2014 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146176.pdf.
11. NICE. Clinical Guideline 61. Irritable bowel syndrome in adults. Issued February 2008. NICE, 2008. Geraadpleegd in March 2014 via <http://guidance.nice.org.uk/CG61/Guidance>.
12. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-42.
13. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
14. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
15. Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.
16. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-24.
17. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1508-15.
18. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3154.
19. Longstreth GF, Fox DD, Youkeles L, et al. Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome. A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1981;95:53-6.
20. Kruis W, Weinzierl M, Schussler P, et al. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. *Digestion* 1986;34:196-201.
21. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139:1877-86.
22. Hotz J, Plein K. [Effectiveness of plantago seed husks in comparison with wheat bran on stool frequency and manifestations of irritable colon syndrome with constipation]. *Med Klin (Munich)* 1994;89:645-51.

23. van der Horst HE, Schellevis FG, van Eijk JT, et al. Managing patients with irritable bowel syndrome in general practice. How to promote and reinforce self-care activities. Patient Educ Couns 1998;35:149-56.
24. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Response to Drs Shearer and Ford. Am J Gastroenterol 2014;109:136.
25. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008;337:a2313.
26. Shearer J, Ford AC. Polyethylene glycol in constipation-predominant irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2014;109:135.
27. CHMP/EMA. SmPC linaclotide (Constella) EMEA/H/C/002490 -IA/0007. Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in March 2014 via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002490/human_med_001597.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 27 oktober 2014.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidig FK-advies linaclotide: Niet van toepassing

Voorstel FK-advies linaclotide:

Volgt

Uit de notulen van de Wetenschappelijke AdviesRaad, werkcommissie Geneesmiddelen van 14 april 2014

Agendapunt 7 linaclotide (Constella®), 1B

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Linaclotide is geregistreerd voor de 'symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom constipatie (PDS-C) bij volwassenen'. De standaardtherapie volgens de NHG-standaard is niet-medicamenteus en omvat voorlichting ten aanzien van zelfhulp, dieet en leefstijl. Als toch behandeling met geneesmiddelen wordt overwogen, dan komt volgens de NHG-standaard behandeling met macrogol, psylliumzaad of pepermuntolie en bij pijn NSAIDs of paracetamol en eventueel mebeverine in aanmerking, hoewel het bewijs voor werkzaamheid van deze behandelingen beperkt is.

De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1B, op basis van meerwaarde bij toevoeging van linaclotide aan beste ondersteunende zorg. De fabrikant sluit niet uit dat linaclotide in de praktijk ook zal worden gebruikt als alternatief voor de meest gangbare medicamenteuze behandeling.

Fase III studies geven voldoende bewijs voor werkzaamheid van linaclotide ten opzichte van placebo. Direct vergelijkend onderzoek tussen linaclotide en macrogol, NSAIDs of paracetamol ontbreekt. De alternatieven psylliumzaad, pepermuntolie en mebeverine zijn niet bewezen werkzaam. Voor een conclusie over de effectiviteit van linaclotide als toevoeging aan macrogol, NSAIDs, paracetamol of mebeverine zijn onvoldoende gegevens. Op basis van indirecte vergelijking en beperkt bewijs is effectiviteit van linaclotide bij patiënten met PDS-C vergelijkbaar aan die met macrogol.

FT-rapport

Discussie

Een commissielid is van mening dat het deel van de claim van de fabrikant, dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft wanneer dit wordt toegevoegd aan niet medicamenteus beleid, geen stand houdt in Nederland. De trials zijn in Canada en de VS uitgevoerd met een ander eerstelijns zorgsysteem en andere lifestyle- en voedingsgewoonten. Uit de trials komt niet duidelijk naar voren of de patiënten die geïncludeerd zijn in de studie een voorbehandeling hebben gehad conform de Nederlandse richtlijn (NHG-standaard).

Of het middel een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van macrogol/NSAIDs is op basis van een indirecte vergelijking vastgesteld en onderschrijft het commissielid.

Een ander commissielid brengt naar voren dat de criteria, waarop de studies zijn uitgevoerd, gebaseerd zijn op de ROME criteria; dit zijn internationale criteria. De uitkomstmaten zijn gevalideerd. Tevens gaat het om een robuuste studie (400 patiënten). Het commissielid is het niet eens met het concept oordeel dat linaclotide een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van macrogol, omdat dit niet goed is onderzocht. Het gaat om kleine studies die enige tijd geleden zijn uitgevoerd met andere eindpunten dan nu het geval zou zijn.

Het commissielid is het wel eens dat niet gedocumenteerd is of de niet-medicamenteuze therapie optimaal was toegepast.

Het andere commissielid verduidelijkt dat hij niet de studie in twijfel trekt, maar vraagt zich af of het middel toepasbaar is op de Nederlandse praktijk. Er is in de commissie geen consensus of de Amerikaanse onderzoeken representatief zijn voor de Nederlandse situatie en of de resultaten ervan naar de Nederlandse patiënt kunnen worden geëxtrapoleerd. Een commissielid merkt op dat er een onderbouwde begrenzing aan het indicatiegebied van het middel moet worden aangegeven, om te voorkomen dat het onbeperkt wordt voorgeschreven. Daarnaast worden patiënten met PDS-C ook in de tweedelijns gezien en is het wenselijk om behalve de huisartsen en een expert vanuit de huisartsgeneeskunde ook de maag-darm-leverartsen en de internisten te consulteren.

FT-rapport

Besluit

Besloten wordt om aanvullende informatie aan de fabrikant te vragen met betrekking tot de patiëntenkenmerken en of de patiënten ondersteunende therapie hebben gehad en wat deze inhoudt. Tevens zal ook aan genoemde partijen (zowel in de eerste- als tweedelijns) en een
2014162272

expert gevraagd worden om zich over de genoemde vragen te buigen. Voordat de brieven worden verstuurd, worden deze aan enkele commissieleden voorgelegd.

KCR

Inleiding

Rekening houdend met een beperkte werkzaamheid bij een groot deel van de patiëntenpopulatie, een marktpenetratie van 19% in het derde jaar en een vergelijkbaar aantal patiënten dat stopt als dat erbij komt zal opname op lijst 1B van het GVS van linaclotide (Constella®) bij symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie (PDS-C) bij volwassenen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 2,4 miljoen. Er bestaan grote risico's voor off-label gebruik van linaclotide gezien de klinische studie en registratie in de VS. Bij off-label gebruik zou de budgetimpact kunnen oplopen tot meer dan €50 miljoen.

KCR

Discussie

Een van de zinnen in de KCR is niet diplomatiek geformuleerd. Deze zin zal worden aangepast. Daarnaast vraagt een commissielid zich af of de KCR niet te veel ten gunste van de aanvrager is opgesteld. Dit commissielid stelt voor om andere aannames te overwegen waardoor de raming naar verwachting hoger uitkomt.

KCR

Besluit

De overige leden stemmen in met dit voorstel om uit te gaan van andere aannames.

Uit de notulen van de Wetenschappelijke AdviesRaad, werkcommissie Geneesmiddelen van 27 oktober 2014

Agendapunt 6 linaclotide (Constella®), 1B;

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Naar aanleiding van de bespreking in de april vergadering van de WAR is besloten om aanvullende informatie aan de fabrikant te vragen met betrekking tot de patiëntenkenmerken en of de patiënten ondersteunende therapie hebben gehad en wat deze inhoudt. Tevens is ook aan genoemde partijen (zowel in de eerste- als tweedelij) en aan een huisartsgeneeskundige expert binnen de WAR gevraagd om zich over de vragen te buigen. Voor linaclotide is het effect op buikpijn/ongemak beter onderbouwd dan voor macrogol, eventueel in combinatie met NSAID's of paracetamol. Er is echter geen rechtstreeks vergelijkend onderzoek met macrogol±NSAID's/paracetamol, bij patiënten die onvoldoende baat hadden bij leefstijlmaatregelen. Op basis van de registratiestudies is alleen te concluderen dat linaclotide werkzaam is dan placebo.

FT-rapport

Discussie

Er vindt een uitgebreide discussie plaats waarin de vraag centraal staat of de informatie die de commissie tot haar beschikking heeft voldoende is om een advies aan het Zorginstituut te geven over de therapeutische waarde bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom en overwegend constipatie (PDS-C) die niet uitkomen met leefstijlmaatregelen of macrogol al dan niet in combinatie met NSAID's/paracetamol.

De hoofdthema's in de discussie zijn:

- is een algemeen gebruikelijke behandeling (laxantia plus pijnstillers) die niet evidence-based is, wel als comparator bruikbaar?
Zo nee, is een statistisch significant verschil met placebo voldoende om de conclusie: plaatsing in het GVS op basis van 'meerwaarde ten opzichte van placebo' te kunnen trekken?
- Zijn de patiënten in de studies wel vergelijkbaar met de patiënten die in de Nederlandse praktijk worden gezien door de huisarts dan wel door de specialist?

In de Nederlandse situatie is het niet ongebruikelijk om een nieuwe interventie bij indirecte vergelijking een gelijke waarde toe te kennen ten opzichte van een standaard behandeling die niet evidence-based is (bijvoorbeeld Targinact®). Ook een vergelijking met placebo is in dit soort gevallen voorgekomen en acceptabel (bijvoorbeeld Toctino®).

De keuze voor de hier te volgen aanpak blijkt niet goed te maken omdat de commissie verdeeld is over de interpretatie van de studies. Het ene standpunt luidt dat de meerwaarde tov placebo voldoende is voor plaatsing in het GVS, het andere standpunt benadrukt de ontbrekende evidence met een (ook buiten Nederland) gebruikelijke behandeling.

De commissie ziet géén bewijs voor een plaats van linaclotide als louter specialistisch geneesmiddel, bijvoorbeeld bij patiënten die door de huisarts zijn verwezen naar de specialist vanwege onvoldoende resultaat van leefstijlmaatregelen en/of macrogol±NSAID's/paracetamol. Onderzoek in een dergelijke specifieke situatie ontbreekt. Het beschikbare onderzoek met linaclotide is beperkt tot placebogecontroleerd onderzoek in de algemene praktijk in de Verenigde Staten en Canada. De WAR vraagt zich af in hoeverre een indirecte vergelijking versus macrogol/NSAIDs mogelijk is, gezien de opzet van de ene kleine studie van macrogol bij PDS. De WAR kan echter niet achterhalen of de gegevens uit de onderzoeken, met name de behandeling die de onderzochte patiënten hebben ondergaan, wel representatief zijn voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Aanwijzingen voor de discrepantie tussen de patiënten in de studies en de patiënten die in de Nederlandse praktijk worden gezien zijn de Body Mass Index (gemiddeld 28, dus waarschijnlijk hoger dan die van Nederlandse patiënten met PDS) en het percentage gebruikers van NSAID's in de studies (25%, hoger dan verwacht in de Nederlandse situatie). Er ontbreken voldoende gegevens om vast te stellen of het middel ook in de Nederlandse patiëntenpopulatie in de Nederlandse situatie effectiever is dan de standaard- of meest gebruikelijke therapie. In het onderzoek

had idealiter gedocumenteerd moeten zijn of het ook patiënten heeft omvat die optimaal behandeld zijn volgens de richtlijn.

De kostenconsequentieraming wordt niet besproken.

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR kan zich niet uitspreken over de therapeutische waarde van linaclotide ten opzichte van macrogol±NSAID's/paracetamol bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom en overwegend constipatie (PDS-C) die niet uitkomen met leefstijlmaatregelen, omdat gegevens daarvoor ontbreken. Op basis daarvan laat het Zorginstituut weten dat dit zal leiden tot een interne afweging en besluit, dat zowel tot een positief als een negatief advies kan leiden. In het eerste geval komt waarschijnlijk het FE-rapport in de commissie.