



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2018011090

Datum 8 maart 2018
Betreft GVS beoordeling Pleinvue®

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2018011090

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 13 februari jl. (CIBG-18-05820) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product Pleinvue® kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). U vroeg ons u te adviseren via een marginale toetsing.

Pleinvue® is een poeder voor drank bevattende macrogol en elektrolyten in sachets (Dosis 1 sachet en Dosis 2 (Sachets A+B). Beide doses worden opgelost in 500 ml water. Het is geregistreerd voor volwassenen voor darmreiniging voorafgaand aan elk onderzoek waarvoor een darm schoon moet zijn.

Een behandelingskuur bestaat uit twee afzonderlijke niet-identieke doses van 500 ml Pleinvue®. Bij elke dosis moet ten minste 500 ml aanvullende heldere vloeistof worden genomen. Deze kuur kan volgens een tweedaags, gesplitst doseringsschema worden toegediend: dosis 1 op de avond vóór en dosis 2 op de ochtend van de klinische procedure. Maar ook via een eendaags doseringsschema, waarbij dosis 1 en 2 op de avond vóór de klinische procedure óf 's ochtends op de dag van de klinische procedure worden ingenomen.

Conclusie marginale toetsing

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat Pleinvue® onderling vervangbaar is met de geneesmiddelen in het GVS cluster OA06ADBO V, die eveneens zijn geregistreerd voor diagnostische darmreiniging. In dit cluster zijn de volgende preparaten opgenomen: macrogol/elektrolyten (Klean prep®, Colofort®, Endofalk® en Moviprep®), picozwavelzuur/magnesiumoxide/citroenzuur (Picoprep®, Citrafleet® en Picolax®) en natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat (Eziclen®).

Pleinvue® toegediend als eendaagse kuur op de avond vóór de dag van de colonoscopie lijkt minder effectief dan de overige toedieningsregimes van Pleinvue®.

Er is geen DDD vastgesteld voor Pleinvue®. Op basis van het doseringsadvies in de SmPC van Pleinvue® kan de standaarddosis worden gesteld op 3 sachets.

Advies

Op basis van bovenstaande marginale toets adviseren wij u Pleinvue® op bijlage 1A van het GVS te plaatsen in het cluster 0A06ADBO V. De standaarddosering voor Pleinvue® kan vastgesteld worden op 3 sachets.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
8 maart 2018

Onze referentie
2018011090



Zorginstituut Nederland

**GVS-rapport
Pleinvue® voor darmreiniging voorafgaand
aan elk onderzoek waarvoor een darm schoon
moet zijn**

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 1 maart 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018001071
Volgnummer	2018006183
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mevr. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Macrogol/elektrolyten (Pleinvue®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—6

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—14
- 2.3 Standaarddosering—14
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—14

3 Conclusie plaatsing in GVS—15

4 Voorstel voor een FK-advies—17

5 Literatuur—19

Bijlage 1: Kenmerken van de geïncludeerde studies—21

1 Inleiding

In de brief van 13 februari 2018 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een marginale toetsing uit te voeren over Pleinvue®, macrogol/elektrolyten poeder voor drank.

1.1 Macrogol/elektrolyten (Pleinvue®)

Samenstelling

De bestanddelen van Pleinvue® bevinden zich in drie afzonderlijke sachets. De eerste dosis wordt in één sachet geleverd en de tweede dosis in twee sachets, A en B.¹ De bestanddelen zijn per sachet beschreven in **tabel 1**.

Tabel 1: Bestanddelen Pleinvue® per sachet¹

Samenstelling	Dosis 1: 1 sachet aan te vullen met 500 ml water	Dosis 2: 2 sachets (A en B) aan te vullen met 500 ml water
Macrogol 3350	100 g	<u>Sachet A</u> 40 g
Watervrij natriumsulfaat	9 g	
Natriumchloride	2 g	3,2 g
Kaliumchloride	1 g	1,2 g
Natriumascorbaat		<u>Sachet B</u> 48,11 g
Ascorbinezuur		7,54 g
Concentratie van elektrolyten na oplossen in 500 ml water		
Natrium	160,9 mmol/500 ml	297,6 mmol/500 ml
Sulfaat	63,4 mmol/500 ml	
Ascorbaat		285,7 mmol/500 ml
Chloride	47,6 mmol/500 ml	70,9 mmol/500 ml
Kalium	13,3 mmol/500 ml	16,1 mmol/500 ml

Geregistreerde indicatie

Pleinvue® is geïndiceerd bij volwassenen voor darmreiniging voorafgaand aan elk onderzoek waarvoor een darm schoon moet zijn.¹

Dosering

Een behandelingskuur bestaat uit twee afzonderlijke niet-identieke doses van 500 ml Pleinvue®. Bij elke dosis moet ten minste 500 ml aanvullende heldere vloeistof worden genomen. Toegestane aanvullende vloeistoffen zijn water, heldere soep, vruchtensap zonder pulp, frisdrank, thee en/of koffie zonder melk.¹

Deze behandelingskuur kan volgens een tweedaags of eendaags doseringsschema worden ingenomen:

Tweedaags gesplitst doseringsschema:

- Over twee dagen verdeeld doseringsschema waarbij de eerste dosis Pleinvue® op de avond vóór de klinische procedure (ongeveer 18.00 uur) en de tweede dosis vroeg in de ochtend op de dag van de klinische procedure (ongeveer 06.00 uur) wordt genomen, of;

Eendaags doseringsschema:

- Doseringsschema voor alleen in de ochtend waarbij beide doses in de ochtend van de dag van de klinische procedure worden genomen (de eerste dosis om ongeveer 05:00 uur genomen), waarbij de twee doses met een tussenpoos van minimaal 1 uur genomen dienen te worden, of;
- Doseringsschema voor de dag vóór de klinische procedure waarbij beide doses in de avond vóór de klinische procedure worden genomen (de eerste dosis om ongeveer 18:00 uur genomen), waarbij de twee doses met een tussenpoos van minimaal 1 uur genomen dienen te worden.¹

1.2

Voorstel fabrikant opname GVS

Volgens de fabrikant is Pleinvue® onderling vervangbaar met de overige darmreinigers, en kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in GVS-cluster 0A06ADBO V, samen met de middelen Moviprep®, Klean prep®, Colofort®, Endofalk®, Picoprep®, Citrafleet®, Picolax® en Eziclen®.

Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen; de genoemde producten zijn structuuranaloga.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Marginale toetsing

Pleinvue® is een macrogol/elektrolyten preparaat. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige middelen in aanmerking die worden toegepast bij diagnostische darmreiniging en zijn geplaatst in het cluster 0A06ADBO V. Er zijn 8 geneesmiddelen in dit cluster opgenomen voor de indicatie 'diagnostische darmreiniging', namelijk

- de macrogol/elektrolyten combinatiepreparaten Klean prep®, Colofort®, Endofalk® en Moviprep®,
- de picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaten Picoprep®, Citrafleet® en Picolax®, en
- het natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat preparaat Eziclen®.

Aangezien dit cluster meer dan drie producten bevat, is het mogelijk om voor de beoordeling te volstaan met een marginale toetsing voor opname op bijlage 1A.

Richtlijnen

Onderdeel van deze toetsing is de beoordeling van de therapeutische waarde van Pleinvue® ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Sinds december 2015 is de *Landelijke Richtlijn Erfelijke Darmkanker* beschikbaar (IKNL). Hierin is een hoofdstuk *Voorbereiding colonoscopie* opgenomen. De werkgroep is van mening dat de voorkeur dient uit te gaan naar het gebruik van polyethyleen glycol (PEG, de stofnaam is macrogol), waarbij gekozen kan worden voor 4 liter PEG of 2 liter PEG en ascorbinezuur (+ ruime hoeveelheid heldere vloeistof). De werkgroep is van mening dat darmvoorbereiding met natriumpicosulfaat of natriumfosfaat alleen geïndiceerd is als darmvoorbereiding met PEG door de patiënt niet verdragen wordt of niet gewenst wordt te gebruiken. Vooraf aan het voorschrijven van deze middelen dient het bestaan van contra-indicaties te worden uitgesloten. Natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat wordt niet genoemd in deze richtlijn², maar is eerder door het Zorginstituut als onderling vervangbaar beoordeeld met de macrogol/elektrolyten combinatiepreparaten Klean prep® en Moviprep® en het picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaat Picoprep®.³

In het Farmacotherapeutisch Kompas is opgenomen dat bij colonlavage de voorkeur uitgaat naar macrogol/elektrolyten, omdat dit geen netto water- en elektrolytenverplaatsing teweegbrengt. Macrogol/elektrolyten preparaten zijn hierdoor breed toepasbaar; het innemen van de grote hoeveelheid vocht kan echter voor de patiënt een probleem zijn.⁴

Vergelijkende behandelingen

De fabrikant van Pleinvue® heeft in totaal 3 fase III studies uitgevoerd waarin Pleinvue® werd vergeleken met Moviprep®⁵, Citrafleet®⁵ en Suprep® (in Nederland bekend als Eziclen®)^{5,6}. Deze middelen zijn geclusterd in GVS cluster 0A06ADBO V.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Pleinvue® is geïndiceerd bij volwassenen voor darmreiniging voorafgaand aan elk onderzoek waarvoor een darm schoon moet zijn.¹

Eziclen® (Suprep®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor het reinigen van de darm voorafgaand aan procedures waarvoor een schone darm vereist is (bijvoorbeeld visualisatie van de darm waaronder een endoscopie en radiologische of chirurgische procedures).⁷

Moviprep® is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor reiniging van de darm voorafgaand aan alle klinische procedures die een schone darm vereisen, bijvoorbeeld darmendoscopie of radiologie.⁸

Citrafleet® is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor het reinigen van de darmen voorafgaand aan diagnostische procedures waarvoor de darmen schoon moeten zijn, bijvoorbeeld colonoscopie of röntgenonderzoek.⁹

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Pleinvue®, de overige macrogol/elektrolyten – zoals Moviprep® – de picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaten – zoals Citrafleet® – en het natrium-/kalium-magnesiumsulfaat preparaat Eziclen® (Suprep®) worden allen oraal toegediend.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg. Alle middelen worden oraal toegediend.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

De veiligheid en werkzaamheid van Pleinvue® bij patiënten jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. Pleinvue® wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze groep patiënten.¹

Net als Pleinvue®, zijn ook het macrogol/elektrolyten preparaat Moviprep®, het picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaat Citrafleet® en het natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat preparaat Eziclen® (Suprep®) uitsluitend bestemd voor volwassen patiënten (>18 jaar).^{1,7-9}

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn allen bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van Pleinvue® ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Opzet klinische studies

In drie direct-vergelijkende, gerandomiseerde, beoordelaar-geblindeerde, non-inferioriteit, fase 3 studies is de veiligheid en effectiviteit van Pleinvue® onderzocht op darmreiniging.^{5,6} De kenmerken van de geïnccludeerde klinische studies zijn weergegeven in **bijlage 1**.

Alle drie de studies includeerden patiënten ≥ 18 en ≤ 85 jaar die een colonoscopie dienden te ondergaan. Exclusiecriteria waren onder andere ernstige constipatie, vermoeden of aanwezigheid van ileus, darmobstructie, maaglediging problemen, darmperforatie, toxische colitis en megacolon. In de verschillende onderzoeken werd Pleinvue® toegediend als tweedaagse kuur [NOCT en MORA] of eendaagse kuur (de ochtend voor colonoscopie [MORA] of de avond vóór colonoscopie [DAYB]). Pleinvue® werd direct vergeleken met een tweedaagse kuur Suprep® (Eziclen®) [NOCT], een tweedaagse kuur Moviprep® [MORA] en een eendaagse kuur Citrafleet® [DAYB]. In alle drie de studies was de kwaliteit van de darmreiniging de primaire uitkomstmaat. Deze werd bepaald met de *Harefield Cleansing Scale* (HCS): 1) succespercentage van de totale darmreiniging^A en 2) reinigingscore van uitstekend of goed in het colon ascendens^B. Een patiënten-dagboek werd gebruikt om patiënttevredenheid en therapietrouw te evalueren.

Gunstige effecten

De kwaliteit van de darmreiniging met Pleinvue® komt zowel voor de eendaagse ochtendkuur, eendaagse avondkuur en tweedaagse kuur overeen met die van Moviprep®, Citrafleet® en Suprep® (Eziclen®).^{5,6} De resultaten staan in **tabel 2**.

Tabel 2: Effectiviteit van Pleinvue® t.o.v. Suprep® (Eziclen®), Moviprep® en Citrafleet®^{5,6}

	Aantal (%) patiënten						
	NOCT-trial		MORA-trial			DAYB-trial	
	Pleinvue® 2 dagen	Suprep® (Eziclen®) 2 dagen	Pleinvue® 2 dagen	Pleinvue® 1 dag	Moviprep® 2 dagen	Pleinvue® 1 dag	Citrafleet® 1 dag
	N=276	N=280	N=275	N=275	N=272	N=250	N=251
Primair eindpunt 1: kwaliteit van de reiniging van de algehele darm							
HCS succes ^A	235 (85,1)	238 (85,0)	253 (92,0)	245 (89,1)	238 (87,5)	155 (62,0)	135 (53,8)
Secundair eindpunt 2: hoge kwaliteit reiniging in de colon ascendens							
HCS excellent + goed ^B	99 (35,9)	82 (29,3)	87 (31,6)	93 (33,8)	41 (15,1)	11 (4,4)	3 (1,2)

HCS: *Harefield Cleansing Scale*; **N:** total aantal patiënten.

A Score A en B zijn geassocieerd als een succesvolle reiniging en score C en D als een mislukte reiniging.

B Een score van 4 correspondeert met een excellente reiniging en een score van 3 met een goede reiniging.

Score 2 staat voor een adequate reiniging. Bij een score van 0 en 1 was sprake van een mislukte darmreiniging.

Wat opvalt is dat een eendaags toedieningsregime van Pleinvue®, waarbij beide doseringen toegediend worden op de avond vóór de colonoscopie, minder effectief is dan beide andere toedieningsregimes (HCS succes^A: 62% vs. 85,1%-92,0% en HCS excellent + goed^B: 4,4% vs. 31,6%-35,9%). Pleinvue® is daarbij echter niet minder effectief dan de direct-vergelijkende behandeling Citrafleet® toegediend als een 'vroeg op de voorafgaande dag'-regime (één sachet om 8:00 uur op de dag voorafgaand aan de colonoscopie, en een tweede sachet 6 tot 8 uur daarna) (HCS succes^A: 62,0% vs. 53,8% en HCS excellent + goed^B: 4,4% vs. 1,2%).⁵ Mogelijk

^A Score A en B zijn geassocieerd als een succesvolle reiniging en score C en D als een mislukte reiniging.

^B Een score van 4 correspondeert met een excellente reiniging en een score van 3 met een goede reiniging. Score 2 staat voor een adequate reiniging. Bij een score van 0 en 1 was sprake van een mislukte darmreiniging.

wordt deze verminderde effectiviteit veroorzaakt door de langere tijd tussen toediening van de darmvoorbereidingspreparaten en de colonoscopie in de DAYB trial.⁵ Het is aangetoond dat een tweedaagse Citrafleet®-kuur effectiever is dan dit 'vroeg op de voorafgaande dag'-regime. Bovendien is dit 'vroeg op de voorafgaande dag'-regime van Citrafleet® niet geregistreerd.⁹ Dit in acht nemende, is het onduidelijk of het eendaagse toedieningsregime van Pleinvue®, waarbij beide doseringen worden toegediend de avond vóór de colonoscopie, even effectief is als de tweedaagse kuur of de eendaagse ochtendkuur van Pleinvue®.

Conclusie: De gunstige effecten van Pleinvue® toegediend als tweedaagse kuur of eendaagse kuur op de ochtend van de dag van de colonoscopie komen overeen met die van de overige macrogol/electrolyten – zoals Moviprep® – en het natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat preparaat Suprep® (Eziclen®). Pleinvue® toegediend als eendaagse kuur op de avond vóór de dag van de colonoscopie lijkt minder effectief dan de overige toedieningsregimes van Pleinvue®.

Ongunstige effecten

Diarree is een verwacht resultaat van darmvoorbereiding. Door de aard van de interventie, treden bij de meerderheid van de patiënten ongunstige effecten op tijdens het proces van de darmvoorbereiding. Hoewel deze ongunstige effecten kunnen variëren naargelang de bereidingen, houden deze ongunstige effecten vaak verband met directe effecten op de darmen (abdominale pijn en misselijkheid) en de gevolgen van diarree en dehydratie (slaapstoornis, droge mond, dorst, hoofdpijn en vermoeidheid).^{1,7-9} Het bijwerkingenprofiel van Pleinvue® wijkt daarin niet af van de bijwerkingenprofielen van Eziclen® (Suprep®), Moviprep® en Citrafleet® (**Tabel 3**).

In totaal werden in de drie Fase III studies 1029 patiënten behandeld met Pleinvue®: 524 patiënten volgens het tweedaagse doseringsschema en 504 patiënten volgens een eendaags doseringsschema. Over het algemeen traden meer interventie-gerelateerde ongunstige effecten op in de Pleinvue®-groep in vergelijking tot de vergelijkende darmreinigers (11,8-14,9% vs. 4,1-9,4%). Pleinvue® leidde echter niet tot meer ernstige ongunstige effecten (0-0,8% vs. 0-0,4%) of tot meer stakers als gevolg van ongunstige effecten (0-0,4% vs. 0-0,4%). Het merendeel van de interventie-gerelateerde ongunstige effecten was dan ook mild of matig in ernst. De ernstige ongunstige effecten werden niet gerelateerd aan de behandeling. Ook zijn er geen verschillen aangetoond tussen de eendaagse en tweedaagse kuur van Pleinvue® wat betreft frequentie van (ernstige) ongunstige effecten (**Tabel 4**).⁵

Conclusie: De ongunstige effecten van zowel de eendaagse als de tweedaagse behandelkuur van Pleinvue® komen overeen met die van de overige macrogol/elektrolyten – zoals Moviprep® –, de picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaten – zoals Citrafleet® – en het natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat preparaat Suprep®/Eziclen®.

Tabel 3: (Zeer) vaak voorkomende ongunstige effecten van Pleinvue® vs. Eziclen® (Suprep®), Moviprep® en Citrafleet®

	Pleinvue® ¹	Eziclen® (Suprep®) ⁷	Moviprep® ⁸	Citrafleet® ⁹
Zeer vaak (≥1/10)		abdominale distensie, buikpijn, misselijkheid, braken ongemak	abdominale pijn, misselijkheid, abdominale uitzetting, anaal ongemak malaise, koorts	abdominale pijn
Vaak (≥1/100, <1/10)	dehydratie braken, misselijkheid		slaapstoornis duizeligheid, hoofdpijn braken , dyspepsie rillingen, dorst , honger	slaapstoornis hoofdpijn droge mond, misselijkheid, abdominale distensie, anale klachten, proctalgie dorst, vermoeidheid

Zwart dikgedrukte ongunstige effecten zijn vaak genoemde ongunstige effecten bij Pleinvue® (≥1/100, <1/10) die ook vaak of zeer vaak (≥1/10) optreden bij de andere darmreinigingsmiddelen.

Grijs dikgedrukte ongunstige effecten zijn vaak (≥1/100, <1/10) of zeer vaak (≥1/10) genoemde ongunstige effecten bij ten minste één van de vergelijkende behandelingen, die soms (≥1/1000, <1/100) werden waargenomen bij Pleinvue®.

Tabel 4: Samenvatting ongunstige effecten in de NOCT-, MORA- en DAYB-trials^{5,6}

Interventie-gerelateerde ongunstige effecten	Aantal (%) patiënten						
	NOCT-trial		MORA-trial			DAYB-trial	
	Pleinvue® 2 dagen	Suprep® 2 dagen	Pleinvue® 2 dagen	Pleinvue® 1 dag	Moviprep® 2 dagen	Pleinvue® 1 dag	Citrafleet® 1 dag
	N=262	N=265	N=262	N=269	N=263	N=235	N=241
Interventie-gerelateerde ongunstige effecten	39 (14,9)	25 (9,4)	31 (11,8)	40 (14,9)	20 (7,6)	28 (11,9)	10 (4,1)
Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ongunstige effecten die leiden tot staken van de behandeling	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)

Toepasbaarheid

Contra-indicaties zijn gastro-intestinale obstructie of perforatie, ileus, maagledigingsstoornissen, toxisch megacolon, fenylketonurie (vanwege aanwezigheid van aspartaam) en glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiëntie (vanwege aanwezigheid van ascorbaat).¹

Deze contra-indicaties komen overeen met de contra-indicaties van het andere macrogol/elektrolyten preparaat Moviprep®.⁸ Daarnaast komen deze contra-indicaties voor een groot deel overeen met het picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaat Citrafleet®⁹ en natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat preparaat Eziclen®.⁷

Specifieke groepen

Uit voorzorg wordt aanbevolen het gebruik van Pleinvue® te vermijden tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.¹ Dit geldt ook voor Eziclen®.⁷ Citrafleet® wordt afgeraden tijdens de zwangerschap, maar kan worden overwogen voor vrouwen die borstvoeding geven.⁹ Moviprep® mag tijdens de zwangerschap en lactatie gebruikt worden indien de arts dit noodzakelijk acht.⁸

Interacties

Geneesmiddelen die oraal worden ingenomen binnen één uur voorafgaand aan de start van de darmreiniging met Pleinvue® kunnen ongeabsorbeerd uit het maagdarmkanaal worden gespoeld. Met name het therapeutisch effect van medicijnen met een smalle therapeutische index of korte halfwaardetijd kan verstoord zijn.¹ Dit geldt ook voor de andere darmreinigers in cluster OA06ADBO V.⁷⁻⁹

Waarschuwingen en voorzorgen

Men dient voorzichtig te zijn bij de toediening van Pleinvue® aan broze of verzwakte patiënten, bij patiënten met een verstoorde braakreflex of met verminderd bewustzijnsniveau, bij ernstige nierinsufficiëntie, hartfalen, risico op aritmie, dehydratie en ernstige acute inflammatoire darmziekte.¹

Deze waarschuwingen komen overeen met de waarschuwingen voor het andere macrogol/elektrolyten preparaat Moviprep®.⁸ Daarnaast komen deze waarschuwingen voor een groot deel overeen met de waarschuwingen voor het picozwavelzuur/magnesiumoxide preparaat Citrafleet®⁹ en het natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat preparaat Eziclen®.⁷

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat macrogol/electrolyten, picozwavelzuur/magnesiumoxide en natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Beide doses Pleinvue® dienen opgelost te worden in 500 ml water.¹ Daardoor hoeft er slechts 1 liter Pleinvue®-preparaat gedronken te worden. Dit geldt ook voor Eziclen®.⁷ Moviprep® dient opgelost te worden in twee keer 1 liter, of één keer 2 liter.⁸ Daardoor is de totale inname van Moviprep® 2 liter. Beide doses Citrafleet® worden opgelost in een glas water.⁹ Dit komt neer op ongeveer 300 ml preparaat in totaal. Voor alle preparaten geldt dat aanvullend heldere vloeistoffen ingenomen moeten worden: in totaal 1 liter voor Pleinvue®¹, 2 liter voor Eziclen®⁷, 1 liter voor Moviprep® (sterk aanbevolen)⁸ en 3 tot 4 liter voor Citrafleet®⁹. Daarmee is de totale hoeveelheid die voor de procedure oraal ingenomen moet worden ongeveer 2 liter voor Pleinvue®, ongeveer 3 liter voor Eziclen® en Moviprep® en ongeveer 3,3 tot 4,3 liter voor Citrafleet®.

Het gebruiksgemak van Pleinvue® is groter dan het gebruiksgemak van het andere macrogol/elektrolyten preparaat Moviprep®, doordat de hoeveelheid te drinken preparaat minder is (1 liter vs. 2 liter). Het gebruiksgemak van Citrafleet® is groter doordat slechts 300 ml preparaat hoeft te worden gedronken. Het gebruiksgemak van Eziclen® is gelijkwaardig aan dat van Pleinvue® (beiden 1 liter preparaat). Gekeken naar de totale hoeveelheid in te nemen vloeistof is het gebruiksgemak van Pleinvue® het grootst (2 liter voor Pleinvue® vs. 3 tot 4,3 liter voor de overige darmreinigers).

Ervaring

De ervaring met Pleinvue® is beperkt (2017).¹ Zowel de ervaring met Eziclen® (2013)⁷ en picozwavelzuur/magnesiumoxide – zoals Citrafleet® (2013)⁹ – is voldoende. Met de overige de macrogol/elektrolyten – zoals Moviprep® (2007)⁸ – bestaat ruime ervaring.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen Pleinvue® en de andere middelen in het GVS cluster 0A06ADBO V. Pleinvue® toegediend als eendaagse kuur op de avond vóór de dag van de colonoscopie lijkt minder effectief dan de overige toedieningsregimes van Pleinvue®.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Pleinvue® is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0A06ADBO V, waarin opgenomen: de overige macrogol/electrolyten (Klean prep®, Colofort®, Endofalk® en Moviprep®), picozwavelzuur/magnesiumoxide/citroenzuur (Picoprep®, Citrafleet® en Picolax®) en natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat (Eziclen®). Pleinvue® toegediend als eendaagse kuur op de avond vóór de dag van de colonoscopie lijkt minder effectief dan de overige toedieningsregimes van Pleinvue®.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor dit geneesmiddel. In GVS cluster 0A06ADBO V wordt als standaarddosering aangehouden het aantal zakjes nodig voor een hele darmreiniging. In de SmPC van Pleinvue® wordt een dosisadvies voorgesteld van drie sachets (dosis 1 [1 sachet] + dosis 2 [2 sachets: A & B]).¹ De standaarddosering van Pleinvue® kan daarmee worden gesteld op 3 sachets.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Pleinvue® kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A06ADBO V. De standaarddosering voor Pleinvue® kan vastgesteld worden op 3 sachets.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Pleinvue® kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A06ADBO V omdat het onderling vervangbaar is met de overige macrogol/electrolyten (Klean prep®, Colofort®, Endofalk® en Moviprep®), de picozwavelzuur/magnesiumoxide (Picoprep®, Citrafleet® en Picolax®) en natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat (Eziclen®) preparaten. De standaarddosis voor Pleinvue® kan vastgesteld worden op 3 sachets.

4 Voorstel voor een FK-advies

Macrogol/elektrolyten, zoals Pleinvue® zijn eerste keus middelen bij diagnostische darmreiniging. Pleinvue® heeft een voordeel bij patiënten die moeite hebben om grote volumes vocht in te nemen.

Pleinvue® toegediend als eendaagse kuur op de avond vóór de dag van de colonoscopie lijkt minder effectief dan de tweedaagse kuur of eendaagse kuur op de ochtend van de dag van de colonoscopie.

5 Literatuur

1. SPC Pleinvue; RVG: 120195. 2017;
2. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Landelijke richtlijn Erfelijke Darmkanker, Versie 2.0. 2015;
3. College voor Zorgverzekeringen (Zorginstituut Nederland). GVS-rapport 14/01 watervrij natriumsulfaat/magnesiumsulfaat-heptahydraat/kaliumsulfaat (Eziclen(R)). 2014;
4. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. 2018;
5. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report, Decentralised Procedure, Plenvu powder for oral solution (NPAR). 2017;
6. DeMicco MP, Clayton LB, Pilot J, et al. Novel 1 L polyethylene glycol-based bowel preparation NER1006 for overall and right-sided colon cleansing: a randomized controlled phase 3 trial versus trisulfate. *Gastrointest Endosc* 2017;
7. SPC Eziclen; RVG: 110863. 2013;
8. SPC Moviprep; RVG: 34072. 2007;
9. SPC Citrafleet; RVG: 113159. 2013;

Bijlage 1: Kenmerken van de geïncludeerde studies

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopzet	patiënten aantal	kenmerken	interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
DeMicco, 2017 ⁵ NOCT trial	Fase III, gerandomiseerde, enkelblinde (onderzoeker), non-inferioriteitsstudie [mFAS].	621 mFAS: 556	mannen en vrouwen ≥18 tot ≤85 jaar die een colonoscopie dienen te ondergaan	Pleinvue® tweedaagse dosering* poeder voor oplossing + ~500 mL water, 2 doses. vs. Suprep® (Eziclen®) tweedaagse dosering* concentraat voor drank aan te vullen met water tot ongeveer 500 ml, 2 doses.	n.v.t.	Primair: darmreiniging Secundair: detectie adenomen en poliepen veiligheid
NPAR, 2017 ⁵ MORA trial	Fase III, gerandomiseerde, enkelblinde (onderzoeker), non-inferioriteitsstudie [mFAS].	849 mFAS: 822	mannen en vrouwen ≥18 tot ≤85 jaar die een colonoscopie dienen te ondergaan	Pleinvue® tweedaagse dosering* poeder voor oplossing + ~500 ml water, 2 doses. vs. Pleinvue® ochtenddosering** poeder voor oplossing + ~500 ml water, 2 doses. vs. Moviprep® tweedaagse dosering* poeder voor drank aan te vullen met water tot 1 L.	n.v.t.	Primair: darmreiniging Secundair: detectie adenomen en poliepen veiligheid
NPAR, 2017 ⁵ DAYB trial	Fase III, gerandomiseerde, enkelblinde (onderzoeker), non-inferioriteitsstudie [mFAS].	515 mFAS: 501	mannen en vrouwen ≥18 tot ≤85 jaar die een colonoscopie dienen te ondergaan	Pleinvue® avonddosering*** poeder voor oplossing + ~500 ml water, 2 doses. vs. Citrafleet® eendaagse dosering**** poeder voor oplossing + ~150 ml, 2 doses.	n.v.t.	Primair: darmreiniging Secundair: detectie adenomen en poliepen veiligheid

mFAS: *modified Full Analysis Set*: Alle gerandomiseerde patiënten met uitzondering van elke patiënt die was gerandomiseerd maar toch niet voldeed aan de inclusiecriteria en patiënten waarbij was bevestigd (uit hun patiënten dagboek) dat dezelfde patiënt geen enkele studiemedicatie ontvangt.

* De eerste dosis de avond vóór, en de tweede dosis in de ochtend van de dag van de colonoscopie.

** Beide doseringen in de ochtend voor de colonoscopie met 1-2 uur interval.

*** Toegediend de avond voor de colonoscopie met 1-2 uur interval.

**** Toegediend de dag voor de colonoscopie. De eerste dosis om 8:00 uur 's ochtends, de tweede dosis 6-8 uur later.