

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 juli 2012

Uw kenmerk
Farma-3122527

Datum
7 december 2012

Ons kenmerk
ZA/2012133903

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
Rapport prucalopride (Resolor®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot prucalopride (Resolor®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De gegevens uit de fase 3 studies duiden erop dat prucalopride bij patiënten met chronische obstipatie normalisering van de defecatiefrequentie kan bewerkstelligen (≥ 3 spontane defecaties/week gedurende 12 weken). Prucalopride is echter geregistreerd voor gebruik bij vrouwen bij wie laxeremiddelen onvoldoende verlichting geven. Het is onduidelijk of de geïnccludeerde patiënten in de studies refractair zijn voor de standaardlaxantia in optimale dosering. Zo ontbreken gegevens over de gebruikte laxantia, is niet bekend of verschillende laxeremiddelen zijn gebruikt en of de laxeremiddel(en) maximaal gedoseerd waren. Op grond hiervan is geconcludeerd dat prucalopride bij vrouwen bij wie laxeremiddelen onvoldoende verlichting geven, een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende gegevens betreffende deze patiëntengroep.

CVZ raadt u dan ook aan om prucalopride (Resolor®) niet in het GVS op te nemen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport prucalopride (Resolor®) voor de indicatie symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij vrouwen bij wie laxeermiddelen tot onvoldoende verlichting leiden.

5

Geneesmiddel. Prucalopride (Resolor®) 1 en 2 mg.

Geregistreerde indicatie. "Symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij vrouwen bij wie laxeermiddelen tot onvoldoende verlichting leiden."

Dosering. 2 mg eenmaal daags.

10

Werkingsmechanisme. Prucalopride is een selectieve serotonine-5-HT₄-receptor agonist (dihydrobenzofuraancarboxamide) met gastro-intestinale prokinetische activiteit. Prucalopride stimuleert de motiliteit van het proximale colon, versterkt de gastroduodenale motiliteit en versnelt een vertraagde maaglediging. Daarbij induceert prucalopride voortstuwende contracties.

15

Bijzonderheden. De veiligheid en werkzaamheid van prucalopride bij mannen is niet in gecontroleerde klinische onderzoeken vastgesteld.

20

De fase 3 studies met prucalopride zijn uitgevoerd in 1998 en 1999. De vertraging in het publiceren van de studieresultaten hing samen met de overgang van prucalopride naar een ander farmaceutisch bedrijf (2003-2006) en vanwege een uitgebreid veiligheidsprogramma van 1999-2003. Dit uitgebreide veiligheidsprogramma was waarschijnlijk noodzakelijk vanwege de ervaringen met de oudere 5-HT₄-receptor agonist cisapride. Van cisapride (en ook tegaserod) is bekend dat deze middelen kunnen leiden tot QT verlenging (zie 3b. Ongunstige effecten).

Samenvatting therapeutische waarde

25

Gunstige effecten. In drie dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3 studies bij patiënten met chronische obstipatie behaalde een significant hoger percentage vrouwen behandeld met prucalopride 2 mg de primaire uitkomstmaat ≥ 3 SCBM/week (spontane volledige defecatie) ten opzichte van placebo (resp. 23,6% vs 11,3%; $p < 0,001$). Ook de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (toename van ≥ 1 SCBM/week) verbeterde significant in de prucalopride 2 mg groep ten opzichte van placebo (resp. 43,1% vs 24,6%; $p < 0,001$). Bovendien werd het gebruik van noodmedicatie significant verminderd in de met prucalopride behandelde groepen.

30

Echter bij aanvang van de studies had 15% van de patiënten geen laxantia gebruikt en was 17% tevreden met de obstipatietherapie. Deze patiënten voldoen niet aan de geregistreerde indicatie. Van de overige patiënten (ca. 70%) die geobstipeerd waren ondanks laxantiagebruik is niet duidelijk of deze patiënten optimaal behandeld waren met de standaard laxantia zoals vermeld in de NHG standaard.

35

Ongunstige effecten. De meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met prucalopride waren hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en diarree. De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling. Uit de fase 3 studies met prucalopride komt naar voren dat de invloed op QT interval verwaarloosbaar is en dat een toename in prolactine secretie en ischemisch gerelateerde bijwerkingen niet bewezen is. De langetermijn gegevens zijn echter niet voldoende beschikbaar om deze zeldzame bijwerkingen te detecteren.

40

Ervaring. De ervaring met prucalopride is beperkt.

Toepasbaarheid. Vanwege onvoldoende gegevens bij mannen is prucalopride alleen toepasbaar bij vrouwen. Vruchtbare vrouwen dienen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen.

Gebruiksgemak. Prucalopride wordt in de aanbevolen dosering van 2 mg eenmaal per dag oraal toegediend. Bij ouderen is de aanbevolen dosering 1 mg. Na 4 weken dient de behandeling heroverwogen te worden.

Eindconclusie therapeutische waarde. De gegevens uit de fase 3 studies duiden erop dat prucalopride bij patiënten met chronische obstipatie normalisering van de defecatiefrequentie kan bewerkstelligen (≥ 3 spontane defecaties/week gedurende 12 weken). Prucalopride is echter geregistreerd voor gebruik bij vrouwen bij wie laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven. Het is onduidelijk of de geïncludeerde patiënten in de studies refractair zijn voor de standaardlaxantia in optimale dosering. Zo ontbreken gegevens over de gebruikte laxantia, is niet bekend of verschillende laxeermiddelen zijn gebruikt en of de laxeermiddel(en) maximaal gedoseerd waren. Op grond hiervan is geconcludeerd dat prucalopride bij vrouwen bij wie laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven, een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende gegevens betreffende deze patiëntengroep. Deze conclusie is onder meer gebaseerd op de constatering dat het onduidelijk is of de geïncludeerde patiënten in de fase 3 studies refractair zijn voor de standaard laxantia in optimale dosering.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Onder obstipatie wordt het weinig frequent en met moeite produceren van ontlasting verstaan. Meestal is de ontlasting hard. Obstipatie wordt bevorderd door immobiliteit, een onvoldoende uitgebalanceerde voeding (te weinig drinken en te weinig vezels) en onderdrukking van de defecatieprikkel. Een verminderde darmmotiliteit kan ook het gevolg zijn van medicatie, met name van middelen met anticholinerge (bij)werking en van opioïden.¹ De gemiddelde defecatiefrequentie bij gezonde personen in de leeftijd van 12 tot 90 jaar varieert van driemaal daags tot eenmaal per twee dagen. Objectieve maatstaven (de zgn 'Rome criteria') worden in de literatuur gebruikt.¹ De Rome III criteria voor functionele obstipatie luiden als volgt:²

1. Twee of meer van de volgende criteria:

- defecatiefrequentie ≤ 2 per week;
- hard persen in $> 25\%$ van de defecaties;
- harde of keutelvormige ontlasting in $> 25\%$ van de defecaties;
- gevoel van incomplete evacuatie in $> 25\%$ van de defecaties;
- gevoel van anorectale obstructie of blokkade in $> 25\%$ van de defecaties;
- manuele handelingen noodzakelijk in $> 25\%$ van de defecaties.

2. Zachte ontlasting zelden zonder laxantia.

3. Onvoldoende criteria voor het prikkelbaredarmsyndroom.

4. Bovenstaande criteria zijn tenminste 3 maanden aanwezig en de klachten zijn ten minste 6 maanden voor het stellen van de diagnose begonnen.³

In de NHG standaard Obstipatie wordt besproken dat onder behandelaren in de eerste en tweede lijn geen eenduidigheid over de definitie bij obstipatie is. Omdat de bovenstaande definitie niet makkelijk te hanteren is in de eerstelijns, heeft de NHG gekozen om alleen de criteria die genoemd zijn bij het eerste punt van de Rome III criteria te gebruiken voor de definitie in de huisartsenpraktijk.²

Symptomen. Symptomen van obstipatie kunnen zijn: pijn in de buik of in het anorectale gebied, anorexie, opgezetten buik, misselijkheid en braken, flatulentie, vol gevoel, moeilijke/pijnlijke of incomplete defecatie, harde feces, frequente aandrang tot defeceren.

De gevolgen van onbehandelde chronische obstipatie kunnen o.a. zijn: fecale impactie, hemorrhoiden, anale fissuren, periaanaal abces, urineretentie en fecale- en urine-incontinentie.^{1,4}

Prevalentie/incidentie. Obstipatie komt voor bij ongeveer 10% van de bevolking. Obstipatie komt vaker voor bij vrouwen en patiënten op oudere leeftijd.^{1,2,4}

Ernst. Onbehandelde chronische obstipatie kan leiden tot fecale impactie. Onder fecale impactie wordt verstaan de situatie, waarbij de ontlasting in de dikke darm zodanig indikt en hard wordt dat het spontaan lozen ervan niet meer mogelijk is. In de meeste gevallen bevindt de impactie zich in het rectosigmoid. Een leeg rectosigmoid sluit fecale impactie echter niet uit. Bij fecale impactie kan een ileus of darmperforatie optreden. Obstipatie kan leiden tot paradoxale diarree (ook 'overloopdiarree' genoemd): lekkage van dunne ontlasting langs een ingedikte fecesprop. Het is van groot belang om deze oorzaak te onderkennen bij patiënten met diarree en daarbij behandeling in te stellen die gericht is op het behandelen van obstipatie in plaats van behandeling van diarree. Voor de patiënt betekent obstipatie vaak een grote aantasting van de kwaliteit van leven.¹

Behandeling. Behandeling van obstipatie is met name aangewezen als er sprake is van een verandering van het voor de patiënt gebruikelijke defecatiepatroon en als het gepaard gaat met klachten.¹ Preventie en behandeling van obstipatie hebben primair tot doel dat ontlasting zacht is en gemakkelijk geproduceerd wordt. In de meeste gevallen wordt gestreefd naar een defecatiefrequentie van eens per 1-2 dagen. Voorlichting, leefregels en voedingsadviezen zijn van minstens even groot belang als de medicamenteuze behandeling; meestal moeten deze behandelingen worden gecombineerd.¹ Als na twee weken niet-medicamenteuze therapie geen verbetering is opgetreden, of eerder als de patiënt veel klachten heeft, wordt gestart met medicamenteuze therapie. Medicamenteuze kan verbetering van de defecatie worden bereikt door opwekken van de defecatiereflex en verzachten van de feces. Dit kan met laxantia worden bereikt of, in geval van opioïdgeïnduceerde obstipatie, met methylnaltrexon. Op grond van het werkingsmechanisme kunnen de laxantia worden onderverdeeld in:

- contactlaxantia (bevorderen van de darmperistaltiek),
- emollientia (verhogen van het watergehalte van de feces)
- osmotisch werkende laxantia (vasthouden van water in de darm door osmose) en
- volumevergrotende middelen (polyssacchariden die water vasthouden en opzwellen)⁴

De NHG standaard obstipatie beschrijft dat lactulose (een osmotisch werkend laxans) of macrogol (een volume vergrotend en osmotisch werkend laxans) beide middelen van eerste keus zijn.² Indien de patiënt een van de middelen van eerste keus niet goed verdraagt, schrijft de arts het andere middel van eerste keus voor. Indien de middelen van eerste keus onvoldoende werkzaam zijn, ondanks maximale dosering, is de volgende stap het kiezen van een middel met een ander werkingsmechanisme. Afhankelijk van de werkzaamheid kan het middel van eerste keus daarbij al dan niet gecontinueerd blijven.² Gekozen kan worden uit contactlaxantia zoals bisacodyl (zo nodig), sennosiden of andere osmotisch werkende laxantia (bijvoorbeeld magnesiumoxide). In de landelijke richtlijn obstipatie wordt ook aangegeven dat bij onvoldoende effect van monotherapie met de middelen van 1^e keus (macrogol) en 2^e keus (magnesiumoxide of lactulose), bisacodyl of sennosiden toegevoegd kunnen worden.¹ Als er sprake is van fecale impactie of indien na drie dagen orale therapie bij ernstige klachten geen defecatie heeft plaatsgevonden wordt rectale medicatie overwogen, zoals een klysma of zetpil. Fecale impactie kan ook behandeld worden met hoge doseringen macrogol.²

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Prucalopride is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij vrouwen bij wie laxeremiddelen tot onvoldoende verlichting leiden. Volgens de NHG richtlijn en landelijke richtlijn obstipatie betekent dit, dat vrouwen met chronische obstipatie eerst behandeld dienen te worden met verschillende laxantia in mono- of duale therapie. Indien de therapie met laxeremiddelen faalt, kan behandeling met prucalopride ingezet worden. Hiervoor is op dit moment geen ander geneesmiddel of niet-medicamenteuze behandeling beschikbaar. In dit rapport zal prucalopride daarom vergeleken worden met best ondersteunende zorg.

2b 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* op 9 augustus 2012 en 14 september 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: prucalopride, chronic constipation. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1 en 2 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 | onderzoekso pzet (level of evidence) [ITT, PP] | patiënten | | Interventie en controle | Duur | Belangrijkste uitkomstmaten | Kans op bias |
|---|---|-----------|---|---|------------|--|----------------|
| | | N | kenmerken | | | | |
| Tack 2009 ⁵ (<u>patiënten buiten de VS^b</u>) | Gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerd fase 3 onderzoek (A2) [ITT] | 713 | Patiënten (91% vrouw) ≥ 18 jaar met chronisch obstipatie gedurende tenminste 6 maanden (≤ 2 SCBM/week) ^a | prucalopride 2 mg of 4 mg of placebo 1x/dag (1:1:1) | 12 wk | <i>Primair:</i> Percentage patiënten met ≥3 SCBM/week gemiddeld over 12 weken ^c <i>Secundair:</i> Percentage patiënten met een gem. toename van ≥ 1 SCBM/week over 12 weken | nee |
| Camilleri 2008 ⁶ (<u>patiënten uit VS</u>) | Gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerd fase 3 onderzoek (A2) [ITT] | 620 | Patiënten (88% vrouw) ≥ 18 jaar met chronisch obstipatie gedurende tenminste 6 maanden (≤ 2 SCBM/week) ^a | prucalopride 2 mg of 4 mg of placebo 1x/dag (1:1:1) | 12 wk | <i>Primair:</i> Percentage patiënten met ≥3 SCBM/week gemiddeld over 12 weken ^c <i>Secundair:</i> Percentage patiënten met een gem. toename van ≥ 1 SCBM/week over 12 weken, PAC-QOL vragenlijst | nee |
| Quigley 2009 ⁷ (<u>patiënten uit VS</u>) | Gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerd fase 3 onderzoek (A2) [ITT] | 641 | Patiënten (87% vrouw) ≥ 18 jaar met chronisch obstipatie gedurende tenminste 6 maanden (≤ 2 SCBM/week) ^a | prucalopride 2 mg of 4 mg of placebo 1x/dag (1:1:1) | 12 wk | <i>Primair:</i> Percentage patiënten met ≥3 SCBM/week gemiddeld over 12 weken ^c <i>Secundair:</i> Percentage patiënten met een gem. toename van ≥ 1 SCBM/week over 12 weken, PAC-QOL vragenlijst | nee |
| Mueller-Lissner 2010 ⁸ | Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd fase 3 onderzoek bij <u>ouderen</u> (A2) [ITT] | 303 | Patiënten ≥ 65 <u>jaar</u> met chronische obstipatie gedurende tenminste 6 maanden (≤ 2 SCBM/week) ^a | prucalopride 1, 2 of 4 mg 1x/dag | 4 wk | <i>Primair:</i> Percentage patiënten met ≥3 SCBM/week gemiddeld over 4 weken ^c <i>Secundair:</i> Percentage patiënten met een gem. toename van ≥ 1 SCBM/week over 4 weken, PAC-QOL vragenlijst | nee |
| Camilleri 2010 ⁹ | Twee open-label vervolgstudies: - patiënten buiten de VS ^b (B) | 510 | Patiënten met chronische obstipatie die eerdere studie met prucalopride hebben doorlopen | prucalopride 2 mg tot max. 4 mg/dag | Tot 24 mnd | <i>Primair:</i> PAC-QOL vragenlijst | Ja, open label |
| idem | - patiënten uit de VS (B) | 945 | idem | prucalopride 1 mg tot max. 4 mg/dag | tot 36 mnd | idem | Ja, open label |

SCBM= 'spontaneous complete bowel movements' (= spontane volledige defecatie). Een defecatie werd 'spontaan' genoemd als de defecatie plaatsvond meer dan 24 uur na inname van een laatste dosis noodmedicatie (bisacodyl). PAC-QOL= 'Patient Assessment of Constipation - Quality of Life'

a Patiënten hadden ook één van de volgende symptomen bij meer dan 25% van de defecaties: klonterige harde ontlasting, gevoel van onvolledige lediging of noodzaak tot persen.

b Tack 2009 studie is uitgevoerd in 7 landen buiten de VS waaronder Nederland (11 Nederlandse centra) in 1998 en 1999.

c defecatiefrequentie beoordeeld aan de hand van patiëntendagboek

Prucalopride 2 mg is de geregistreerde dosis

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

| <i>titel</i> | <i>uitgevende instantie</i> |
|---|--|
| EPAR prucalopride (Resolor), 2009 ¹⁰ | EMA, Londen |
| Landelijke richtlijn Obstipatie, 2009 versie 2.0 ¹ | Vereniging van Integrale Kankercentra |
| NHG-standaard Obstipatie ² | Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht |

3. Therapeutische waarde

5

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

3a Gunstige effecten

10

Uitkomstmaten

Er zijn geen gevalideerde klinische eindpunten voor de beoordeling van werkzaamheid en effectiviteit van geneesmiddelen ter voorkoming of behandeling van obstipatie.¹¹ In de registratiestudies van prucalopride is gekozen voor de primaire uitkomstmaat: het percentage patiënten dat per week gemiddeld gedurende 12 weken ≥ 3 SCBMs had (SCBM= "spontaneous complete bowel movements": spontane volledige defecatie). Een defecatiefrequentie van minder dan driemaal per week wordt als grens gehanteerd in één van de Rome III criteria voor obstipatie. Er is sprake van obstipatie wanneer tenminste twee van de Rome III criteria aanwezig zijn.² Meer dan 3 defecaties per week wordt als een normale defecatiefrequentie beschouwd.

20

Evidentie. Fase 3 studies. De drie belangrijkste dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studies hadden dezelfde opzet, in/exclusie criteria en primaire en secundaire uitkomstmaten. In twee studies waren alleen patiënten uit de VS geïncludeerd (Camilleri 2008 en Quigley 2009). In één van de studies (Tack 2009) waren patiënten uit 7 landen buiten de VS geïncludeerd waaronder Nederland (11 centra). De duur van de studies was 12 weken.

25

In- en exclusiecriteria. Patiënten werden geïncludeerd indien zij 2 of minder volledige defecaties per week hadden (≤ 2 SCBM/week) gedurende minimaal 6 maanden voorafgaande aan de studie. Patiënten dienden ook één van de volgende symptomen te hebben bij meer dan 25% van de defecaties: klonterige harde ontlasting, gevoel van onvolledige lediging of noodzaak tot persen. Patiënten werden gevraagd om tijdens de 2 weken medicatievrije run-in periode dagboekjes bij te houden om de aanwezigheid van obstipatie te kunnen bevestigen.

30

Tijdens de studies was gebruik van andere laxantia dan de studiemedicatie niet toegestaan. Echter, als noodmedicatie was het gebruik van maximaal 15 mg bisacodyl toegestaan indien na drie of meer opeenvolgende dagen geen spontane defecatie had plaatsvonden. Patiënten werden uitgesloten indien de obstipatie werd veroorzaakt door geneesmiddelen of patiënten met secundaire obstipatie als gevolg van endocriene-, metabole of neurologische stoornissen, obstipatie als gevolg van operatie of aandoeningen van de dikke darm.

35

Dosering. In deze studies is prucalopride 2 mg en 4 mg onderzocht. Aangezien de 4 mg dosering niet een belangrijk voordeel had ten opzichte van de 2 mg, is de 4 mg dosering niet geregistreerd.^{5,10} De resultaten met de 4 mg dosering zullen om deze reden niet verder besproken worden in dit rapport.

40

Resultaten. De resultaten van de verschillende studies zijn individueel gepubliceerd. De gepoolde gegevens van de drie studies zijn in de EPAR besproken. In de tabel 4 zijn zowel de gepoolde gegevens als de resultaten van de Tack 2009 studie (met de Nederlandse gegevens) gepresenteerd.

45

Uitgangswaarden. In de gepoolde gegevens van de drie belangrijkste fase 3 studies was 88% vrouw, gemiddelde leeftijd 47 jaar (17- 95 jaar), 90% was van kaukasische afkomst en de

gemiddelde duur van obstipatie was 20 jaar (0,3- 82 jaar). De gemiddelde defecatiefrequentie per week was:

- 5 Geen spontane defecatie: 40,1%
 >0 en ≤ 1: 33,6%
 >1 en ≤ 3: 24,1%
 >3: 2,2%

10 In de patiëntendagboekjes gaf 83% van de patiënten aan dat het therapeutisch effect van de obstipatietherapie van voor de studie niet adequaat was en 14,9% had geen laxeermiddelen gebruikt voor de studie.¹⁰

Tabel 3. Gunstige effecten van prucalopride vs placebo bij patiënten met chronische obstipatie in de Tack 2009 studie (met Nederlandse centra) en de gepoolde resultaten van de drie belangrijkste fase 3 studies samen (Tack 2009, Camilleri 2008 en Quigley 2009)

| | Tack 2009 | | Gepoolde gegevens van drie fase 3 studies (incl. Tack 2009) | |
|--|----------------------------|-----------------|---|-----------------|
| | prucalopride 2 mg (n =236) | placebo (n=240) | prucalopride 2 mg (n = 640) | placebo (n=645) |
| <i>primaire uitkomstmaat</i> | | | | |
| % patiënten ≥ 3 SCBM per week (95% BI) | 19,5 - | 9,6 (4, 16) | 23,6 - | 11,3 - |
| p waarde | p=0,002 | | p<0,001 | |
| <i>secundaire uitkomstmaat</i> | | | | |
| % patiënten met gem. toename van ≥1 SCBM per week | 38,1 | 20,9 | 43,1 | 24,6 |
| p waarde | p<0,001 | | p<0,001 | |
| % patiënten met toename van ≥1 punt op de PAC-QOL tevredenheidschaal | 33,5 | 16,4 | 45,3 | 21,3 |
| p waarde | p<0,001 | | p<0,001 | |

SCBM= spontaneous complete bowel movements (= spontane volledige defecatie). Een defecatie werd 'spontaan' genoemd als de defecatie plaatsvond meer dan 24 uur na inname van een laatste dosis noodmedicatie (bisacodyl).
 PAC-QOL= 'Patient Assessment of Constipation – Quality of Life'

15 In de drie fase 3 studies met prucalopride had een significant hoger percentage patiënten ≥3 volledige defecaties per week na 12 weken behandeling (primaire uitkomstmaat) en significant meer patiënten had een toename van gemiddeld ≥1 defecatie per week ten opzichte van placebo (p<0,001; tabel 4).¹⁰ Ook bij de overige *secundaire uitkomstmaten* werd een significant verschil ten opzichte van placebo gevonden. In de studie van Tack 2009 bijvoorbeeld, verbeterde prucalopride significant de tijd tot de eerste spontane volledige defecatie ten opzichte van placebo (placebo mediaan 20,5 dagen, prucalopride mediaan 4,7 dagen; p≤0,001; in de andere twee fase 3 studies lagen de getallen lager gem. 12,8 dagen en 1,8 dagen; p≤0,001) en reduceerde prucalopride significant het gebruik van bisacodyl van 0,8 dagen per week naar 0,4 dagen per week, vergeleken met placebo waarbij een reductie van 1,0 dag per week naar 0,8 dagen per week werd gevonden (p≤0,001 t.o.v. placebo).⁵

20 Kwaliteit van leven. In de studies is ook gevraagd naar de kwaliteit van leven door middel van een patiëntenvragenlijst PAC-QOL (*Patient Assessment of Constipation – Quality of Life*). Prucalopride verbeterde significant de score van de PAC-QOL in elke subschaal (tevredenheid, lichamelijke ongemakken, psychologische ongemakken en zorgen) ten opzichte van placebo (p<0,001). De tevredenheidssubschaal werd de meest belangrijke subschaal gevonden. De resultaten staan in tabel 3. In een correlatie analyse werd gevonden dat patiënten die 1 punt verbetering scoorde op de tevredenheidssubschaal ook verbetering vertoonde in de effectiviteitsparameters.¹⁰

35 Studie bij ouderen.⁸ In een 4 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij ouderen (gem. 76,4 [64-95] jaar) met langdurige chronisch obstipatie (mediaan 21,6 [1-80] jaar) zijn drie doseringen prucalopride onderzocht: 1, 2 en 4 mg. Van deze patiënten had 80,0% - 86,1% eerder laxeermiddelen gebruikt, 79,5% van de patiënten gaf aan dat het effect van eerdere behandeling niet adequaat was.^{8,10} De resultaten van deze verschillende doseringen zijn weergegeven in tabel 4. Op grond van de effectiviteitsresultaten in tabel 4 heeft de EMA

geconcludeerd dat een lagere dosering van 1 mg geschikt is voor ouderen, mede omdat farmacokinetische gegevens een toename laten zien in blootstelling van prucalopride bij ouderen.¹⁰

Tabel 4. Gunstige effecten van prucalopride vs placebo bij ouderen met chronische obstipatie na 4 weken behandeling

| | Prucalopride 1 mg (n = 76) | Prucalopride 2 mg (n = 75) | Prucalopride 4 mg (n = 79) | Placebo (n = 70) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| <i>primaire uitkomstmaat</i> | | | | |
| % patiënten ≥ 3 SCBM per week | 39,5 ^a | 32,0 | 31,6 | 20,0 |
| <i>secundaire uitkomstmaten</i> | | | | |
| % patiënten met gem. toename van ≥ 1 SCBM/week | 61,1 ^b | 56,9 ^a | 50,7 ^c | 33,8 |
| % patiënten met toename van ≥ 1 punt op de PAC-QOL tevredenheidschaal | 48,5 ^a | 29,0 | 40,9 | 25,8 |
| PAC-QOL= 'Patient Assessment of Constipation - Quality of Life' | | | | |
| a p<0,025 vs placebo | | | | |
| b p<0,01 vs placebo | | | | |
| c p<0,05 vs placebo | | | | |

5

Lange termijn studies.

1455 patiënten (86%) uit de drie fase 3 studies (494 behandeld met placebo en 961 met prucalopride) werden opgenomen in twee open-label vervolgstudies, waarin de patiënten met alleen prucalopride behandeld werden tot 24 maanden follow-up (mediane duur 14,8 maanden). In deze open-label fase 3 studies werd de effectiviteit gemeten met de patiëntenvragenlijst PAC-QOL (*Patient Assessment of Constipation - Quality of Life*) en het gebruik van noodmedicatie. De verbetering in PAC-QOL score die werd gezien in de patiënten met prucalopride in de dubbelblinde fase 3 studies, bleef behouden in de open-label vervolgstudies tot 18 maanden follow-up. Daarbij gebruikten 40-50% van de patiënten geen noodmedicatie.⁹

15

Extrapolatie. De duur van de fase 3 studies was vrij kort (12 weken). Het is daardoor moeilijk om deze gegevens te extrapoleren naar de langetermijn behandeling van prucalopride bij deze chronische indicatie. De open-label vervolgstudies lieten zien dat prucalopride effectief is tot 24 maanden (mediaan 14,8 maanden). Echter, 901 van de 1455 patiënten in de open-label vervolgstudies waren uitgevallen na 12 maanden (45,8%). Het aantal patiënten waarvoor gegevens langer dan 24 maanden beschikbaar waren, was slechts 216 van de 1455 patiënten (14,8%).⁹ In de fase 2 en 3 studies staakte 19% van de patiënten de behandeling vanwege onvoldoende respons. In het NICE rapport wordt gesuggereerd dat patiënten met obstipatie die responderen op de medicatie in het algemeen binnen 28 dagen responderen op prucalopride en dat patiënten die niet responderen na 28 dagen waarschijnlijk ook niet responderen als de behandeling wordt voortgezet na 28 dagen.¹² In de 1B-tekst wordt ook vermeld dat indien na 4 weken behandeling geen effect is opgetreden de behandeling heroverwogen dient te worden.

In de drie fase 3 studies leek de effectiviteit van prucalopride 2 mg na 4 weken af te nemen in de tijd. Het percentage van de patiënten behandeld met 2 mg prucalopride wat het primaire eindpunt bereikte was 27,8% op week 4 en 23,6% op week 12, versus 10,5% op week 4 en 11,3% met placebo. Ook het belangrijkste secundaire eindpunt (toename van ≥ 1 SCBM) vertoonde een afname van de effectiviteit na 4 weken: 48,1% (week 4) en 43,1% (week 12) voor prucalopride 2 mg versus 23,4% (week 4) en 24,6% (week 12) voor placebo behandelde patiënten. Het valt echter niet geheel uit te sluiten dat dit verschijnsel verklaard kan worden doordat in het begin van de behandeling een lediging plaatsvindt van de opgehoopte darminhoud van vòòr de studie met een bijbehorende hogere frequentie van defecaties.

35

Discussie

Mannen. Het aantal mannen in de studies is laag, ongeveer 10%. De resultaten bij de mannelijke populatie in deze studies is niet statistisch significant en het lijkt zelfs dat mannen een hogere dosering prucalopride nodig hebben (4 mg) dan de vrouwen. Bovendien was de placeborespons bij de mannelijke populatie hoger. Op grond van farmacokinetische en farmacodynamische gegevens zijn deze mogelijke verschillen tussen mannen en vrouwen niet te verklaren.¹⁰ Vanwege de beperkte gegevens bij mannen heeft de EMA geadviseerd om eerst nader onderzoek te doen voordat mannen behandeld kunnen worden met prucalopride.¹⁰

45

Protocol violators.

Vanwege een groot aantal protocol violators in de fase 3 studies is additioneel een Per Protocol analyse uitgevoerd. Ook de Per Protocol analyse liet een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo zien.¹⁰

5 Het relatief grote placebo effect in de drie fase 3 studies was volgens de NICE niet ongebruikelijk bij deze patiënten.¹²

Er zijn geen directe vergelijkingen van prucalopride met laxeermiddelen. In het NICE rapport betreffende prucalopride wordt aangegeven dat prucalopride beter vergeleken had kunnen worden met verschillende orale laxeermiddelen. Echter, zij geven ook aan dat een standaardbehandeling voor patiënten, die onvoldoende baat hebben bij laxantia, moeilijk te definiëren is.¹² De systematische review en meta-analyse van Ford 2011 vergelijkt 21 RCTs, waaronder 7 studies met laxeermiddelen en 7 studies met prucalopride. Hieruit kwam naar voren dat alle middelen effectiever waren dan placebo bij de behandeling van chronische obstipatie.¹³

10 Prucalopride is geregistreerd na falen op laxantia en is in de studies alleen als monotherapie onderzocht. Bisacodyl werd als noodmedicatie gebruikt. Prucalopride is niet onderzocht als add-on therapie (toegevoegd aan laxantia).

15 Kwaliteit van leven. De verbetering in de PAC-QOL score, die werd gezien in de patiënten met prucalopride in de dubbelblinde fase 3 studies bleef behouden in de open-label vervolgstudies. Echter, gezien het groot aantal patiënten dat uitviel tijdens de studies is het aannemelijk dat de patiënten die continueerde tevreden waren met de studiemedicatie.

Onvoldoende verlichting van chronische obstipatie met laxeermiddelen?

20 In de fase 3 studies kon de patiënt aangeven in een dagboekje of de eerdere behandeling adequaat was of inadequaat. Het is onduidelijk hoe 'inadequate' gedefinieerd is en wat met 'eerdere obstipatiebehandeling' bedoeld wordt in de studie. Eerdere behandeling zou in principe ook kunnen duiden op dieet. Bij aanvang van de studies gebruikten 14,9% van de patiënten geen laxeermiddelen voorafgaande aan de studie en 17,4% gaf aan dat zij tevreden waren met de obstipatietherapie. Dit houdt in principe in dat iets meer dan 30% van de patiënten niet voldoen aan de geregistreerde indicatie: vrouwen met chronische obstipatie waarbij laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven.

25 Van de overige patiënten (ca. 70%) die geobstipeerd waren ondanks laxantia gebruik is niet duidelijk of zij optimaal behandeld zijn met laxeermiddelen, zoals aangegeven in de NHG-standaard, en ondanks behandeling toch last bleven houden van obstipatie. Zo ontbreken gegevens over de gebruikte laxantia voorafgaande aan de studie, is niet bekend of verschillende laxeermiddelen zijn gebruikt (met verschillend werkingsmechanisme) en of de laxeermiddel(en) maximaal gedoseerd waren voorafgaande aan de studies. Geconcludeerd kan worden dat prucalopride 2 mg geregistreerd is voor vrouwen bij wie laxeermiddelen tot onvoldoende verlichting leiden, maar dat niet al de patiënten in de studies voldoen aan de geregistreerde indicatie. Dit wordt bevestigd door een Health Technology Assessment (HTA) artikel in opdracht van de NICE.¹⁴ Zij geven aan dat "The ERG considered that the patients participating in these trials were not representative of those in the licensed indication. They were not all refractory to laxatives, and baseline EQ-5D scores showed a large spread in quality of life, with many patients experiencing little baseline dissatisfaction." "There is no evidence whether prucalopride is effective or not in women with laxative-refractory chronic constipation."¹⁴

30 **Conclusie.** In drie dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3 studies bij patiënten met chronische obstipatie behaalde een significant hoger percentage vrouwen behandeld met prucalopride 2 mg de primaire uitkomstmaat ≥ 3 SCBM/week (spontane volledige defecatie) ten opzichte van placebo (resp. 23,6% vs 11,3%; $p < 0,001$). Ook de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (toename van ≥ 1 SCBM/week) verbeterde significant in de prucalopride 2 mg groep ten opzichte van placebo (resp. 43,1% vs 24,6%; $p < 0,001$). Bovendien werd het gebruik van noodmedicatie significant verminderd in de met prucalopride behandelde groepen. Echter bij aanvang van de studie had 15% van de patiënten geen laxantia gebruikt en was 17% tevreden met de obstipatietherapie. Deze patiënten voldoen niet aan de geregistreerde indicatie. Van de overige patiënten (ca. 70%) die geobstipeerd waren ondanks laxantia gebruik is niet duidelijk of deze patiënten optimaal behandeld waren met de standaard laxantia zoals vermeld in de NHG standaard.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Ongunstige effecten van prucalopride in de placebogecontroleerde studie met Nederlandse gegevens

| Meest frequente bijwerkingen in de studies, % | Tack 2009 ⁵ | | | |
|---|---|-----------------|---|-----------------|
| | % bijwerkingen gemeld tijdens de gehele behandelperiode | | % bijwerkingen gemeld na dag 1 van de behandeling | |
| | prucalopride 2 mg (n=238) | placebo (n=240) | prucalopride 2 mg (n=238) | placebo (n=240) |
| hoofdpijn | 26,1 | 16,7 | 15,1 | 15,4 |
| misselijkheid | 23,9 | 14,2 | 13,0 | 12,9 |
| buikpijn | 23,1 | 17,1 | 17,2 | 15,8 |
| diarree | 13,0 | 5,4 | 8,0 | 5,4 |

5

Evidentie.

De meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met prucalopride waren hoofdpijn en gastrointestinale bijwerkingen (buikpijn, misselijkheid of diarree), elk bij ongeveer 20% van de patiënten. De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling doorgaans binnen enkele dagen (1B-tekst en tabel 5). Ongeveer 50% van de bijwerkingen misselijkheid, diarree en hoofdpijn werden gemeld op de eerste dag van de behandeling met prucalopride 2 (tabel 5).

In de dubbelblinde fase 2 en 3 studies staakten 7,1% van de patiënten behandeld met prucalopride de medicatie vanwege bijwerkingen vergeleken met 2,8% van de patiënten behandeld met placebo. Bij 5,0% van de patiënten behandeld met prucalopride werd de medicatie gestopt vanwege gastrointestinale bijwerkingen en 2,3% vanwege hoofdpijn. Bij de placebo behandelde patiënten waren deze percentages 1,5% en 0,4% respectievelijk.¹⁰

Hartkloppingen werden gemeld bij:

- 0,7% van de patiënten met placebo,
- 1,0% van de patiënten met 1 mg prucalopride,
- 0,7% van de patiënten met 2 mg prucalopride en
- 1,9% van de patiënten met 4 mg prucalopride.

QT verlenging. Prucalopride behoort tot dezelfde klasse als cisapride (5-HT₄ receptor agonisten). Van cisapride is bekend dat het QTc verlenging kan induceren, wat in sommige gevallen kan leiden tot ernstige ventriculaire aritmie en acute hartdood.¹⁰ Gegevens van twee QT- studies lieten zien dat prucalopride mogelijk geen QTc verlenging induceert. De opzet van deze twee studies voldeed echter niet aan de ICH richtlijnen, waardoor mogelijk geen verschil tussen de behandelgroepen aangegeven kon worden. Recent is een additionele goed ontworpen studie beschikbaar gekomen, waarin het effect van prucalopride 2 mg en 10 mg vergeleken werd met placebo en een positieve controle. Deze studie laat zien dat prucalopride geen effect heeft op het QT interval.¹⁰ In het EPAR wordt ook vermeld dat de incidentie van ischemisch gerelateerde bijwerkingen vergelijkbaar waren tussen prucalopride en placebo, maar dat een klein mogelijk causaal verband tussen prucalopride behandeling en ischemische bijwerkingen niet volledig uitgesloten kan worden.¹⁰

In de studies zijn bijwerkingen gevonden die mogelijk prolactine gerelateerd zijn in 13 (0,5%) van de prucalopride behandelde patiënten met chronische obstipatie en 7 (0,5%) placebo patiënten. Deze aantallen zijn te klein om conclusies aan te verbinden. Mogelijk prolactine gerelateerde bijwerkingen zoals lever- en tyroid tumoren zijn gevonden in ratten. De uitgebreide genotoxiciteitstesten wijzen echter uit dat prucalopride niet genotoxisch is.¹⁰

Discussie

Aan cisapride en tegaserod, twee 5-HT₄ receptor agonisten, zijn forse restricties toegekend of zijn zelfs van de markt gehaald vanwege cardiovasculaire bijwerkingen. In een review artikel van De Maeyer 2008 van het farmaceutische bedrijf Movetis, wordt aangegeven dat cisapride en tegaserod ook affiniteit hebben voor andere receptoren dan de 5-HT₄ receptor. Cisapride heeft ook effect op

human ether-a-go-go-related protein (hERG)-ionkanalen en tegaserod op de 5HT1- en 5HT2-receptoren.¹⁵ In dit artikel wordt aangegeven dat de cardiovasculaire bijwerkingen gemeld bij deze middelen niet 5-HT4 receptor gerelateerd zijn en de fabrikant claimt dat prucalopride een *selectieve* 5-HT4 receptor agonist is, die mogelijk deze bijwerkingen niet heeft.^{6,15}

In het NICE rapport wordt ook aangegeven dat prucalopride mogelijk een selectiever werkingsmechanisme heeft en dat daardoor misschien niet dezelfde cardiovasculaire bijwerkingen als cisapride gevonden zijn. Echter, de NICE geeft ook aan dat deze cardiovasculaire bijwerkingen mogelijk wel na langetermijn behandeling naar voren kunnen komen.¹² In het tijdschrift *Prescrire* wordt zelfs aangegeven dat gezien de toename in hartkloppingen bij prucalopride 4 mg (0,2% vs 0,1% met placebo), het feit dat prucalopride mogelijk prolactine levels doet toenemen, alsmede het aantal miskramen (zie paragraaf 3c2 toepasbaarheid) dat behandeling met prucalopride vermeden moet worden.¹⁶

Conclusie. De meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met prucalopride waren hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en diarree. De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling. Uit de fase 3 studies met prucalopride komt naar voren dat de invloed op QT interval verwaarloosbaar is en dat een toename in prolactine secretie en ischemisch gerelateerde bijwerkingen niet bewezen is. De langetermijn gegevens zijn echter niet voldoende beschikbaar om deze zeldzame bijwerkingen te detecteren.

3c1 Ervaring

Prucalopride is in klinisch onderzoek oraal toegediend aan ongeveer 2700 patiënten met chronische obstipatie (1B-tekst). Van deze patiënten kregen 1000 patiënten prucalopride in de aanbevolen dosis van 2 mg per dag, terwijl ongeveer 1300 patiënten werden behandeld met de niet geregistreerde dosis van 4 mg prucalopride per dag. De totale blootstelling tijdens de klinische ontwikkeling bedroeg meer dan 2600 patiëntjaren (1B-tekst).

Conclusie. De ervaring met prucalopride is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Prucalopride is gecontra-indiceerd bij:

- nierfunctiestoornis met noodzaak van dialyse.
- darmperforatie of -obstructie als gevolg van een structurele of functionele aandoening van de darmwand,
- obstructieve ileus of ernstige inflammatoire darmaandoeningen zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en toxisch megacolon/megarectum.

Zwangerschap en borstvoeding: Ervaring met prucalopride tijdens de zwangerschap is beperkt. Tijdens klinische onderzoeken zijn gevallen van spontane abortus waargenomen. In het Epar wordt genoemd dat prucalopride geassocieerd kan zijn met abortus en mogelijke foetale misvorming.¹⁰ Het gebruik bij zwangerschap en borstvoeding wordt ontraden en vruchtbare vrouwen dienen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen. In geval van ernstige diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderd zijn en wordt aanvullende anticonceptiemethode aanbevolen.

Kinderen, ouderen en mannen: Het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar en bij mannen wordt niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens. Bij ouderen dient de dosis van prucalopride verlaagd te worden naar 1 mg.

Nier- en leverinsufficiëntie: Bij personen met ernstige nier- en leverfunctiestoornissen dient de dosis verlaagd te worden naar 1 mg prucalopride. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met licht of matige nier- of leverfunctiestoornissen.

Interacties: Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze QTc-verlenging veroorzaken dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Waarschuwingen en voorzorgen: Patiënten met ernstige en klinisch instabiele ziekte (bijv. leveraandoening, cardiovasculaire- of longziekte, neurologische of psychische stoornissen, kanker

of aids en endocriene aandoeningen) zijn niet onderzocht. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

5 **Conclusie.** Vanwege onvoldoende gegevens bij mannen is prucalopride alleen toepasbaar bij vrouwen. Vruchtbare vrouwen dienen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen.

3c3 Gebruiksgemak

10 **Tabel 6. Gebruiksgemak van prucalopride**

| | |
|-----------------------|-------------|
| toedieningswijze | oraal |
| toedieningsfrequentie | 1x/dag 2 mg |

Als de eenmaaldaagse inname van prucalopride na 4 weken behandeling nog geen effect heeft dient de voortzetting van de behandeling heroverwogen te worden (1B-tekst). Bij ouderen (>65 jaar) is de startdosering van prucalopride 1 mg.

15 **Conclusie.** Prucalopride wordt in de aanbevolen dosering van 2 mg eenmaal per dag oraal toegediend. Bij ouderen is de aanbevolen dosering 1 mg. Na 4 weken dient de behandeling heroverwogen te worden.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De gegevens uit de fase 3 studies duiden erop dat prucalopride bij patiënten met chronische obstipatie normalisering van de defecatiefrequentie kan bewerkstelligen (≥ 3 spontane defecaties/week gedurende 12 weken). Prucalopride is echter geregistreerd voor gebruik bij vrouwen bij wie laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven. Het is onduidelijk of de geïnccludeerde patiënten in de studies refractair zijn voor de standaardlaxantia in optimale dosering. Zo ontbreken gegevens over de gebruikte laxantia, is niet bekend of verschillende laxeermiddelen zijn gebruikt en of de laxeermiddel(en) maximaal gedoseerd waren. Op grond hiervan is geconcludeerd dat prucalopride bij vrouwen bij wie laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven, een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende gegevens betreffende deze patiëntengroep. Deze conclusie is onder meer gebaseerd op de constatering dat het onduidelijk is of de geïnccludeerde patiënten in de fase 3 studies refractair zijn voor de standaard laxantia in optimale dosering.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

40 "Chronische obstipatie is een complex medisch probleem met duidelijke consequenties voor het functioneren van de patiënt en heeft mogelijk invaliderende gevolgen. Er bestaat grote behoefte aan effectieve behandelingen voor patiënten met chronische obstipatie bij wie het gebruik van conventionele laxantia onvoldoende effectiviteit en verlichting biedt.

45 Prucalopride succinaat (Resolor®) is een zeer selectieve agonist met een hoge affiniteit voor de serotonine (5-HT₄) receptor. Dit resulteert in een stimulatie van de genoemde receptoren en een verhoogde vrijgifte van acetylcholine met als gevolg bevordering van de darmperistaltiek met name in het colon. Prucalopride is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij vrouwen bij wie het gebruik van laxantia tot onvoldoende verlichting leidt.

50 Een uitgebreid klinisch onderzoeksprogramma heeft eenduidig aangetoond dat prucalopride effectief is en bij een belangrijk percentage van de behandelde patiënten normalisatie geeft van de darm peristaltiek en de stoelgang, verlichting geeft van de met obstipatie samenhangende klachten en de kwaliteit van leven doet verbeteren. Bijwerkingen zijn gering en van voorbijgaande aard.

55 Prucalopride heeft een therapeutische meerwaarde voor vrouwen met chronische obstipatie als gevolg van een verminderde of afwezige darm peristaltiek bij wie het gebruik van laxantia blijkt te leiden tot een onvoldoende effectiviteit en verlichting."

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In drie dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3 studies bij patiënten met chronische obstipatie behaalde een significant hoger percentage vrouwen behandeld met prucalopride 2 mg de primaire uitkomstmaat ≥ 3 SCBM/week (spontane volledige defecatie) ten opzichte van placebo (resp. 23,6% vs 11,3%; $p < 0,001$). Ook de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (toename van ≥ 1 SCBM/week) verbeterde significant in de prucalopride 2 mg groep ten opzichte van placebo (resp. 43,1% vs 24,6%; $p < 0,001$). Bovendien werd het gebruik van noodmedicatie significant verminderd in de met prucalopride behandelde groepen. Echter bij aanvang van de studie had 15% van de patiënten geen laxantia gebruikt en was 17% tevreden met de obstipatietherapie. Deze patiënten voldoen niet aan de geregistreerde indicatie. Van de overige patiënten (ca. 70%) die geobstipeerd waren ondanks laxantia gebruik is niet duidelijk of deze patiënten optimaal behandeld waren met de standaard laxantia zoals vermeld in de NHG-standaard.

De meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met prucalopride waren hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en diarree. De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling. Uit de fase 3 studies met prucalopride komt naar voren dat de invloed op QT interval verwaarloosbaar is en dat een toename in prolactine secretie en ischemisch gerelateerde bijwerkingen niet bewezen is. Langetermijn gegevens zijn echter niet voldoende beschikbaar om deze zeldzame bijwerkingen te detecteren. De verbetering in de PAC-QOL score, die werd gezien in de patiënten met prucalopride in de dubbelblinde fase 3 studies bleef behouden in de open-label vervolgstudies. Echter, gezien het groot aantal patiënten dat uitviel tijdens de studies is het aannemelijk dat de patiënten die continueerde tevreden waren met de studiemedicatie. Vanwege onvoldoende gegevens bij mannen is prucalopride alleen toepasbaar bij vrouwen.

Geconcludeerd kan worden dat de gegevens uit de fase 3 studies erop duiden dat prucalopride bij patiënten met chronische obstipatie normalisering van de defecatiefrequentie kan bewerkstelligen (≥ 3 spontane defecaties/week gedurende 12 weken). Prucalopride is echter geregistreerd voor gebruik bij vrouwen bij wie laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven. Het is onduidelijk of de geïncludeerde patiënten in de studies refractair zijn voor de standaardlaxantia in optimale dosering. Zo ontbreken gegevens over de gebruikte laxantia, is niet bekend of verschillende laxeermiddelen zijn gebruikt en of de laxeermiddel(en) maximaal gedoseerd waren. Op grond hiervan is geconcludeerd dat prucalopride bij vrouwen bij wie laxeermiddelen onvoldoende verlichting geven, een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende gegevens betreffende de patiëntengroep waarvoor prucalopride geregistreerd is. Deze conclusie is onder meer gebaseerd op de constatering dat het onduidelijk is of de geïncludeerde patiënten in de fase 3 studies refractair zijn voor de standaard laxantia in optimale dosering.

5. Literatuur

¹ Graeff A, Krol RJA Obstipatie; Landelijke richtlijn versie 2.0, 2009.

² NHG-standaard Obstipatie: Huisarts en wetenschap, 2010;53(9):484-497.

³ Longstreth G.F, Thompson W.G, Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F, and Spiller R.C. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.

⁴ Farmacotherapeutisch kompas 2010.

⁵ Tack J, van Outryve M, Beyens G et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*, 2009: 357-65.

⁶ Camilleri M, Kerstens R, Rykx A et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *New England Journal of Medicine*, 2008: 2344-54.

⁷ Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R. et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2009: 315-28.

⁸ Muller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*, 2010;22(9):991-8.

⁹ Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1113-23.

¹⁰ European Medicines Agency. Assessment report for prucalopride (Resolor®). London, 2009. Beschikbaar via www.ema.europa.eu

¹¹ Farmacotherapeutisch rapport methylnaltrexon (Relistor®), 2008. via: www.cvz.nl, CFH-rapporten.

¹² NICE rapport. Prucalopride for the treatment of chronic constipation on women, 2010.

¹³ Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut. 2011; 60(2):209-18. Review.

¹⁴ Pennant M, Orlando R, Barrton P et al. Prucalopride for the treatment of woman with chronic constipation in whom standard laxative regimens have failed to provide adequate relief. Health Technology Assessment, 2011 (15)1:43-50.

¹⁵ De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JAJ. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. Neurogastroenterol Motil, 2008;20:99-112.

¹⁶ No authors listed. Prucalopride. In chronic constipation: poorly documented risks. Prescrire Int 2011; 20(116):117-20.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum].

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

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

5

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

| | <i>Prucalopride 1 mg</i> | <i>Prucalopride 2 mg</i> |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kosten per 28 dagen* | 43,05 EURO | 66,24 EURO |

*Bron: opgegeven door de fabrikant

Huidige CFH-advies:

10

Voorstel:

Er zijn onvoldoende gegevens om de effectiviteit van prucalopride en de veiligheid op de lange termijn vast te stellen voor de geregistreerde indicatie, behandeling van refractaire chronische obstipatie. Het is niet duidelijk of de patiënten in de beschikbare onderzoeken optimaal behandeld waren met de standaard laxantia volgens de NHG standaard. Daarom is een plaatsbepaling van prucalopride in de behandeling van chronische obstipatie niet mogelijk. De voorkeur gaat uit naar middelen die niet systemisch werken.

15