



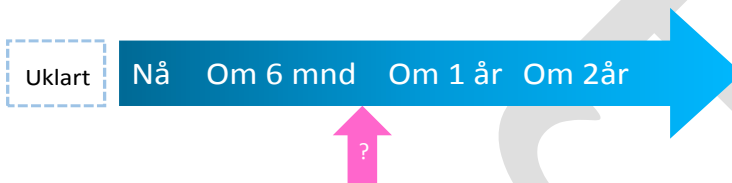
Eluxadoline til behandling av pasienter med irritable tarmsyndrom

Legemiddel, Irritable tarmsyndrom

Eluxadoline (Aptalis Pharma SAS)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT), men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) (søknad av desember 2014).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

-Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge

Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter en fase II studie (NCT01130272) som ble publisert august 2013.

Registrerte og pågående studier

Fleire fase II og to fase III studier er (se tabell under).

Intervensjon	Kontrollgruppe	Populasjon (antall deltagere)	Studienummer ¹	(Forventet) ferdig
JNJ-27018966 (eluxadoline)	Placebo	807, Fase II	NCT01130272	Ferdig
JNJ-27018966 (eluxadoline)	Placebo	1282, Fase III	NCT01553591	Ferdig
JNJ-27018966 (eluxadoline)	Placebo	1150, Fase III	NCT01553747	Ferdig

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Den søkte indikasjonen er behandling av voksne pasienter med irritable tarmsyndrom med diaré. Eluxadoline (tidligere kjent som JNJ-27018966) er lokalt virkende (blandet med opioid reseptor (μ OR) agonist/delta opioid reseptor (δ OR) antagonist) med lav oral biotilgjengelighet. Den foreslåtte terapeutiske dosen er 2x100 mg daglig som tas i kombinasjon med mat.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Irritable tarm-syndrom er en funksjonell mageplage som rammer om lag 10 % av befolkningen. Begrepet funksjonell indikerer dysfunksjon snarere enn sykdom i tarmen og forutsetter fravær av en organisk årsak til mageplagene. Selv om årsaken fremdeles er ukjent, bør irritable tarm-syndrom forstås som en hjerne-tarmlidelse hvor samspill mellom biologiske og psykososiale faktorer påvirker utvikling og forløp av mageplagene. Irritable tarm er kjennetegnet av magesmerter/ubehag (gjerner i form av oppblåsthet) knyttet til et forstyrret avføringsmønster, med vekslende grad av diaré og forstoppelse og lindring av symptomene ved luftavgang/avføring (Roma III-kriteriene). Følgende symptomer støtter diagnosen (jo flere symptomer, desto sikrere klinisk diagnose):

- Unormal avføringsfrekvens (> 3 x/dag eller < 3 x/uke)
- Unormal form på avføring (hard/klumpet eller løs/vandig)
- Unormal pressing/trykking for å ha avføring
- Plutselig avføringstrang
- Følelse av inkomplett tømning
- Slim i avføringen
- Luftplager, oppblåsthet eller utspilt mage

Multimorbiditet er hyppig, spesielt psykiske plager og muskel- og skjelettlidelser. Mange har også tilleggsplager fra fordøyelseskanalen i form av dyspepsi og refluks. Dyspepsi gir smerter i epigastriet som ikke lindres ved avføring, og kan slik skilles fra magesmerter/ubehag ved irritable tarm som lindres ved luft/avføringsavgang (1).

Diagnosen kan og bør stilles på bakgrunn av de klassiske symptomene. En slik «positiv symptombasert diagnose» anbefales i internasjonale retningslinjer. Viktige differensialdiagnoser er inflammatorisk tarmsykdom, cøliaki og kolorektalkreft. Det er nødvendig å identifisere alarmsymptomer som blod i avføringen, signifikant vekttap og familiær opphopning av kolorektal kreft. Symptomene debuterer ofte i ung alder. Supplerende undersøkelser som blodprøver (Hb og transglutaminase), avføringsprøver (hemofec og kalprotektin) og endoskopi kan være indisert basert på en klinisk vurdering og nevnte alarmsymptomer. Pasienter over 40 år med endrede symptomer eller nyoppståtte plager bør gjennomføre koloskopi for å utelukke kolorektal kreft. Hvis symptomer fra øvre del av abdomen er fremtredende (dyspepsi), kan utredning med mistanke om ulcusykdom være indisert, enten med gastroskopi eller pålitelige undersøkelser for å påvise eller utelukke *Helicobacter pylori*-infeksjon. Pasienter under 40 år med negativ HP-serologi kan unngå gastroskopi (1).

Dagens tilbud

Det viktigste tiltaket er å stille en sikker diagnose og utelukke malignitet og annen alvorlig sykdom. Hos de fleste er en slik tilnærming også tilstrekkelig behandling. De fleste med irritable tarm har milde til moderate plager og behøver ikke spesifikk legemiddelbehandling. Det er viktig å avdekke angst for alvorlig sykdom som kan være en vesentlig medvirkende årsak til plagene. Plagene forsvinner sjelden, vektlegg derfor mestring av mageplagene. Understrek overfor pasienten at plagene er reelle selv om undersøkelsene gir negative funn.

En positiv symptombasert diagnose, beroligelse, identifisering av psykososiale problemer og forklaring er en psykologisk intervensjon i seg selv og har dokumentert positiv effekt på mageplagene og bruk av helseressurser. Manglende vektlegging av faktorer som komorbiditet, stressreaksjoner og psykososiale faktorer er sannsynligvis en av de viktigste årsakene til manglende behandlingsrespons og et kronisk forløp. Kostholdsråd bør fokusere på et balansert kosthold med vekt på regelmessige og rolige måltider. Dersom pasienten selv mener at visse matvarer (f.eks. melk, hvete, løk og kål) forverrer mageplagene, kan disse med fordel trinnvis forsøkes redusert i kosten. Den farmakologiske behandling av IBS er vanligvis symptomatisk og avhenger av overvekt av symptomene. Behandlingsmetoder som forsøkes inkluderer også antidepressiva og ikke-absorberbare antibiotika. I 2012 ble linaclotide (Constella) godkjent for IBS-c. Imidlertid er ingen spesifikk behandling for tiden godkjent innenfor EU for IBS-d.

Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

Klinisk effekt

I fase 2-studien (NCT01130272) ble eluxadoline sammenlignet med placebo hos pasienter med IBS-D. Pasienter som ble gitt eluxadoline var signifikant mer sannsynlig å være kliniske respondere, basert på en kombinasjon av bedring i magesmerter og avføring konsistens. Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg (12,0%) eller 200 mg (13,8%) eluxadoline møtte det primære endepunktet for klinisk respons enn pasienter som fikk placebo (5,7%; $p < 0,05$). Pasienter som fikk eluxadoline på 100 mg og 200 mg hadde også større forbedringer i avføring frekvens og avføringstrang, generelle symptomer, livskvalitet, og relevante forbedrings vurderinger ($P < 0,05$) (2).

Risiko/bivirkninger

For post-Kolecystektomifrekvens pasienter, og de med toleranseproblemer, er den foreslåtte dose 2x75 mg. I fase 2-studien (NCT01130272) ble eluxadoline godt tolerert med en lav forekomst av forstoppelse (2).

Kostnader

Ressursbruk og kostnader er foreløpig ukjent

Finansiering og metodevurdering

Legemidlet forventes finansiert over blåreseptordningen dersom produsenten søker om forhåndsgodkjent refusjon.

Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varselet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok
2. Dove, Leonard S., et al. "Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study." *Gastroenterology* 145.2 (2013): 329-338.

Første varsel 26.10.2015

Siste oppdatering 29.10.2015