
Linaclotida per al tractament de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 15 de febrer de 2019*

Substitueix la versió del 4 de març de 2015

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al març de 2015 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica, conclusió i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Linaclotida (Constella®)

Indicació avaluada

Tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment entre moderada i greu en adults.

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/linaclotida>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

10 d'octubre de 2018

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 5) i Conclusió i dictamen (pàgina 15):

La informació sobre linaclotida és limitada. No es disposa d'assajos clínics que demostrin la seva eficàcia davant dels tractaments habituals en pacients amb síndrome de l'intestí irritable que cursa amb restrenyiment ni tampoc de dades de seguretat a llarg termini (> 6 mesos). Per això, es recomana continuar utilitzant els tractaments habituals.

Conclusió i dictamen (pàgina 15):

Qualificació D: Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Justificació dels canvis

La linaclotida és un pèptid sintètic no absorbible que actua com a agonista del receptor de la guanilat-ciclasa C a la superfície luminal de l'epiteli intestinal. Produeix la secreció de clorur i bicarbonat cap a la llum intestinal i incrementa la secreció de fluids luminals i accelera el trànsit intestinal.

En els assaigs clínics davant de placebo va demostrar alleujar els símptomes (dolor i malestar abdominal) i augmentar les deposicions en pacients amb síndrome d'intestí irritable amb restrenyiment.¹⁻³ No obstant això, gairebé la meitat dels pacients no van respondre adequadament a linaclotida i les taxes de resposta a placebo van ser altes. Per aquesta raó, la fitxa tècnica recomana valorar el benefici-risc de continuar amb el tractament si a les 4 setmanes no s'observa millora dels símptomes.⁴

No es disposa de comparacions directes amb els fàrmacs utilitzats per al tractament de la síndrome d'intestí irritable amb restrenyiment (laxants i antiespasmòdics). Així mateix, tampoc es disposa de dades de seguretat a llarg termini provinents d'assaigs clínics aleatoritzats.¹⁻³

En l'avaluació inicial es va concloure que amb la informació disponible era difícil establir el lloc en la terapèutica de linaclotida. Durant el procés de recategorització s'han identificat un nou assaig clínic aleatoritzat en població asiàtica⁵ i una anàlisi post hoc⁶ dels estudis pivot que no aporten massa informació rellevant quant a l'eficàcia i seguretat del fàrmac. També s'han publicat dades de vida real que aporten informació de seguretat a més llarg termini (fins a 18 mesos de mediana de seguiment) i que confirmen el perfil establert en els assaigs clínics.^{7,8} D'altra banda, s'ha actualitzat la guia del NICE⁹ sobre tractament de la síndrome de l'intestí irritable i s'ha publicat un document de consens de la Societat Catalana de Digestologia¹⁰. Ambdós coincideixen en recomanar la linaclotida només per a pacients que no han respost als tractaments d'elecció.

Atès que linaclotida no s'ha estudiat específicament en la població amb resposta inadequada a tractaments previs, que la rellevància clínica del benefici respecte a placebo és modesta i que no es disposa de dades comparatives amb altres laxants, no es pot recomanar el seu ús generalitzat i es considera una alternativa per a pacients que han exhaurit els tractaments d'elecció disponibles, en línia amb la indicació finançada (disposa de visat d'inspecció).

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de linaclotida per al tractament de la síndrome d'intestí irritable amb restrenyiment en l'àmbit del CatSalut, considera que la seva indicació per part dels professionals sanitaris es realitzi d'acord al criteri que s'especifica a continuació.

Es consideren candidats a rebre linaclotida els pacients adults amb síndrome d'intestí irritable amb restrenyiment de moderat a greu que no hagin respost adequadament a cap dels tractaments d'elecció disponibles o que siguin intolerants a aquests (fibra, laxants i/o antiespasmòdics no anticolinèrgics).

S'ha d'avaluar la resposta al tractament després d'1-3 mesos i valorar el balanç benefici-risc de mantenir el tractament si no hi ha hagut millora dels símptomes en aquest període.

- **Categoria C: Medicaments per a pacients que han exhaurit altres alternatives**
-

Referències bibliogràfiques

1. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, 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(11):1714-24.
2. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, 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(11):1702-12.
3. Quigley EMM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, 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(1):49-61.
4. Fitxa tècnica de Constella® (linaclotida). Allergan Pharmaceuticals International Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citat juliol 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/112801002/FT_112801002.html
5. Yang Y, Fang J, Guo X, Dai N, Shen X, Yang Y, et al. Linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation: A Phase 3 randomized trial in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):980-9.
6. Camilleri M, Lembo AJ, Lavins BJ, Macdougall JE, Carson RT, Williams VSL, et al. Comparison of adequate relief with symptom, global, and responder endpoints in linaclotide phase 3 trials in IBS-C. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(1):53-62.
7. Andresen V, Miehlke S, Beck E, Wiseman G, Layer P. Efficacy and tolerability of linaclotide in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in a real-world setting – results from a German noninterventional study. *Z Gastroenterol*. 2018;56(07):738-44.
8. Geijo Martinez F, Sanchez Garrido A, Marcos Prieto H, Pineiro Perez C, Prieto Bermejo AB, Alvarez Delgado A, et al. Long-term results of linaclotide in the treatment of constipation-type irritable bowel syndrome. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110.
9. CG61. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61>
10. Diagnòstic i Tractament de la Síndrome de l'Intestí Irritable. Document de posicionament de la Societat Catalana de Digestologia. 2018. Disponible a: http://www.scdigestologia.org/docs/docs_posicionament/16_DIAGNOSTIC_TRACTAMENT_SINDROME_INTESTI_IRRITABLE.pdf

Linaclotida

Indicació avaluada:

Tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment entre moderat i greu en adults.

Informe d'avaluació comparada i dictamen del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de Medicaments en l'àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHFAPC)

Núm: 04/2015



Servei Català
de la Salut



Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHFAPC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comité Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

www.gencat.cat/catsalut
harmonitzacioAPC@catsalut.cat

Índex

Punts clau	4
Lloc en la terapèutica	5
Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat.....	6
Indicacions aprovades	6
Mecanisme d'acció	6
Dades farmacocinètiques	6
Posologia i forma de administració.....	6
Dades d'eficàcia	7
Dades de seguretat	10
Reaccions adverses	10
Contraindicacions	10
Precaucions	10
Interaccions amb aliments i medicaments.....	11
Utilització en grups especials	11
Pla de riscos i farmacovigilància.....	11
Costos	12
Cost incremental.....	12
Recomanacions d'altres agències avaluadores	13
Conclusions de l'anàlisi comparativa	13
1. Eficàcia comparada	13
2. Seguretat comparada	14
3. Pauta comparada	14
4. Cost comparat	14
Dictamen	15
Bibliografia.....	16

Índex de taules

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos.....	7
Taula 2. Definició de les variables principals utilitzades en l'anàlisi de l'EMA i variables primàries i utilitzades als assajos clínics	8
Taula 3. Resultats d'eficàcia en les variables principals per a l'estudi 31	8
Taula 4. Resultats d'eficàcia en les variables principals per a l'estudi 302.....	9
Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.....	12
Taula 6. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre linaclotida en la indicació avaluada.....	13

Linaclotida

Indicació avaluada: tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment entre moderat i greu en adults.

Comparadors: laxants (formadors de massa i osmòtics) i antiespasmòdics (mebevirina, bromur de pinaveri)

Nom comercial i presentacions	Constella® 290 mcg càpsules dures; flascó 28 càpsules. Almirall SA.
Codi ATC	A06AX04
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data d'autorització	Març 2013
Condicions de dispensació	Recepta mèdica i validació sanitària
Condicions de finançament	Restringit
Data d'avaluació	Novembre 2014

Punts clau

- Linaclotida és el primer fàrmac autoritzat per a la síndrome de l'intestí irritable (SII) que cursa amb restrenyiment (SII-R) entre moderat i greu en adults. El seu finançament està restringit mitjançant validació sanitària, per al tractament del SII-R de caràcter greu en adults que no hagin respost adequadament a cap dels tractaments disponibles o que siguin intolerants als mateixos.
- En dos assajos a curt termini (12 setmanes) linaclotida ha demostrat major eficàcia que placebo en l'alleujament dels símptomes de la SII-R (disminució del dolor/malestar abdominal, augment de les deposicions). No obstant això, gairebé la meitat dels pacients no responen adequadament a linaclotida, pel que es recomana valorar el benefici-risc de continuar amb el tractament si a les 4 setmanes no s'observa millora.
- No existeixen assajos que comparin linaclotida amb els fàrmacs que habitualment s'utilitzen per al tractament de la SII-R (laxants i antiespasmòdics).
- La SII-R és una malaltia crònica: es desconeixen els efectes de linaclotida quan s'utilitza a llarg termini (> 6 mesos) o si s'utilitza de forma intermitent.
- Els efectes adversos més freqüents van ser diarrea (gairebé en el 20% dels pacients) i dolor abdominal. En la meitat dels pacients, la diarrea es va prolongar durant més de 28 dies i el 5% dels pacients van abandonar el tractament per aquest efecte advers.

Paraules clau: síndrome de l'intestí irritable (SII), restrenyiment, dolor visceral

Lloc en la terapèutica

La síndrome de l'intestí irritable (SII) és una afectació crònica que cursa amb episodis de dolor o molèstia abdominal i alteracions en l'hàbit intestinal sense una causa orgànica que ho justifiqui. A Espanya, s'ha descrit una prevalença global del SII del 8,3% d'acord amb els criteris de Roma III¹. Els pacients amb SII s'agrupen en quatre subtipus: SII amb restrenyiment (SII-R), SII amb diarrea (SII-D), SII de tipus mixt (SII-M) i SII no tipificada². La SII-R afecta aproximadament un terç dels pacients amb SII, es dona amb major freqüència en dones que en homes i normalment va acompanyat de símptomes com inflor abdominal, femtes dures, sensació de pressió i d'evacuació incompleta³⁻⁵.

Actualment no es disposa de tractament específic per a la SII-R. Les guies de pràctica clínica recomanen les mesures higiènic-dietètiques com a dieta rica en fibra i líquids, augment de l'activitat física i adquisició d'un hàbit de deposició correcte com a tractament d'elecció. En cas que aquestes mesures siguin insuficients es recomana la utilització de laxants i agents antiespasmòdics no anticolinèrgics (per a l'alleujament del dolor abdominal). Encara que la selecció dels laxants s'ha de fer de manera individualitzada, en general es recomanen en primer lloc els formadors de massa (ispaghula i metilcel·lulosa) i, quan aquests es mostrin ineficaços o no apropiats, els osmòtics (macrogol i lactitol). Es desaconsella la lactulosa per empitjorament dels símptomes de distensió abdominal i meteorisme. En cas de no obtenir millora, es pot valorar el tractament amb antidepressius⁶⁻⁸.

Linaclotida és el primer fàrmac en obtenir la indicació específica per al tractament de la SII-R de moderada a greu⁹. Actua a nivell de l'epiteli intestinal, activant la guanilat-ciclasa i teòricament reduint el dolor visceral i accelerant el trànsit gastrointestinal. No s'ha comparat davant del tractament habitual amb laxants ± antiespasmòdics. Encara que ha demostrat eficàcia (davant de placebo) en el control del dolor i la simptomatologia associada a la SII-R, en un elevat percentatge de pacients tractats amb linaclotida no es va observar resposta. S'ha associat amb elevada freqüència a l'aparició de diarrea, dolor abdominal i flatulència com efectes adversos. Els dos únics assajos disponibles no superen les 26 setmanes, per la qual cosa no es disposa de dades d'eficàcia ni de seguretat a llarg termini. De manera excepcional, en aquells pacients amb SII-R greu que no responguin als tractaments habituals, linaclotida podria ser una opció de tractament, encara que no es coneix específicament la seva eficàcia i seguretat en aquests pacients.

La informació sobre linaclotida és limitada. No es disposa d'assajos clínics que demostrin la seva eficàcia davant dels tractaments habituals en pacients amb SII-R ni tampoc de dades de seguretat a llarg termini (> 6 mesos). Per això, es recomana continuar utilitzant els tractaments habituals.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁹

Linaclotida està indicada per al tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment (SII-R) entre moderada i greu en adults.

Les condicions de prescripció de linaclotida finançada a través de validació sanitària a Espanya són: tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment (SII-R) de caràcter greu en adults que no hagin respost adequadament a cap dels tractaments d'elecció de la SII-R disponibles o que siguin intolerants als mateixos.

Mecanisme d'acció⁹

Linaclotida és un pèptid sintètic no absorbible de 14 aminoàcids que actua com a agonista del receptor de la guanilat-ciclasa C (GC-C) presentant activitat analgèsica visceral i secretora.

Tant linaclotida com el seu metabòlit actiu actuen mitjançant la unió al receptor de la GC-C situat a la superfície luminal de l'epiteli intestinal. L'activació d'aquest receptor produeix la secreció de clorur i bicarbonat cap a la llum intestinal, causant un increment a la secreció de fluids luminals i una acceleració del trànsit intestinal. Linaclotida ha demostrat reduir el dolor visceral i accelerar el trànsit gastrointestinal en models animals i in vitro.

Dades farmacocinètiques⁹

En general, linaclotida té molt baixa biodisponibilitat oral, ja que gairebé no es detecta en plasma després de l'administració oral. Per això, no es poden calcular els paràmetres farmacocinètics habituals.

Linaclotida es metabolitza localment al tub digestiu donant lloc al seu principal metabòlit actiu, destirosina. Tant linaclotida com destirosina són reduïts i proteolitzats per enzims que els transformen en pèptids més petits i en aminoàcids. En estudis in vitro s'ha fet palès que ni linaclotida ni destirosina no són inhibidors ni inductors del sistema enzimàtic del citocrom P450.

Posologia i forma de administració⁹

La dosi recomanada és una càpsula de 290 mcg per via oral una vegada al dia. S'ha de prendre almenys 30 minuts abans d'un àpat.

La seva eficàcia s'ha de reavaluar periòdicament i no es recomana continuar el tractament més enllà de 4 setmanes si no s'ha obtingut resposta terapèutica.

Una vegada obert el flascó, les càpsules s'han d'utilitzar en el termini de 18 setmanes.

Dades d'eficàcia

L'informe d'autorització de linaclotida elaborat per a Agència Europea del Medicament (EMA)¹⁰ inclou dos assajos clínics fase III en pacients amb SII-R. Les principals característiques d'aquests assajos es mostren a la taula 1.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos^{11,12}

Estudis	Disseny	N	Durada	Grup intervenció	Grup control
Estudi 31 ¹¹	ACA, fase III, cegament doble, controlat amb placebo	800	12 setmanes + 4 setmanes de retirada aleatoritzada	Linaclotida 290 mcg/d	Placebo
Estudi 302 ¹²	ACA, fase III, cegament doble, controlat amb placebo	804	26 setmanes (la valoració de l'eficàcia es va realitzar a les 12 setmanes)	Linaclotida 290 mcg/d	Placebo

Ambdós estudis van incloure pacients adults (>18 anys) amb diagnòstic de SII-R d'acord amb els criteris de Roma II modificats. Els pacients havien de presentar una puntuació mitjana ≥ 3 punts en la valoració diària del pitjor dolor (en una escala numèrica d'11 punts) així com una mitjana de ≤ 5 evacuacions espontànies/setmana (definides com aquelles que ocorrien en absència d'ús de laxants, ènemes o supositoris el dia de la deposició ni el dia previ) i menys de 3 evacuacions completes espontànies setmanals durant les dues setmanes del període prealeatorització^{11,12}.

Durant els estudis es va permetre l'ús de medicació de rescat (bisacodil) en cas de restrenyiment greu. Els pacients que rebien tractament amb fibra, laxants formadors de massa, ablanidors de femta o probiòtics de manera estable van poder continuar amb els seus tractaments sempre que no realitzessin modificacions de dosi durant l'estudi¹¹.

Respecte a la variable principal, els requeriments de l'agència reguladora europea (EMA)¹³ i de la Food and Drug Administration (FDA)¹⁴ americana van ser diferents. Els assajos clínics van utilitzar 4 variables principals (taula 2), una de les quals respon a les recomanacions de la FDA. Posteriorment, es va realitzar una segona anàlisi preespecificada de les dades utilitzant les variables recomanades per l'EMA (taula 2). Els resultats d'aquesta anàlisi es recullen a l'informe EPAR (European Public Assessment Report)¹⁰ i en una publicació posterior¹⁵.

Taula 2. Definició de les variables principals utilitzades en l'anàlisi de l'EMA i variables primàries i utilitzades als assajos clínics

Variable co-primària d'eficàcia segons les recomanacions EMA	
Millora del dolor/malestar abdominal a les 12 setmanes	Resposta a les 12 setmanes definida com almenys un 30% de reducció en la puntuació mitjana setmanal de dolor i/o malestar abdominal respecte a l'estat basal, sense que es produeixi cap empitjorament de la puntuació durant almenys 6 de les 12 setmanes.
Alleujament simptomàtic a les 12 setmanes	Resposta a les 12 setmanes definida com una resposta setmanal d'alleujament considerable o complet dels símptomes de SII, en almenys 6 de les 12 setmanes.
Variabels primàries d'eficàcia utilitzades als assajos	
Variable primària FDA	Defineix com a responedor només a aquell que setmanalment i respecte a l'avaluació inicial, mostri una millora d'almenys un 30% respecte de l'escala diària de dolor abdominal i almenys una deposició espontània completa més en la mateixa setmana, en almenys 6 de les 12 setmanes de tractament
Millora del dolor abdominal	Millora del dolor abdominal almenys en un 30% en almenys 9 de les 12 setmanes de tractament (criteri b)
Deposicions espontànies	Tres o mes deposicions espontànies setmanals completes i almenys una més de les registrades a l'inici, en almenys 9 de les 12 setmanes de tractament (criteri c)
Combinació de dolor i deposicions	Criteris b i c combinats en la mateixa setmana

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration

Aproximadament el 90% dels pacients inclosos als assajos van ser dones amb una edat mitjana al voltant dels 43 - 44 anys. A l'inici del tractament els pacients presentaven una puntuació d'aproximadament 6 punts en la valoració del dolor abdominal (escala de valoració d'11 punts) i la gravetat del restrenyiment i de la SII era de moderada a greu. Tots els pacients inclosos van ser nord-americans o canadencs^{11,12}.

Els resultats en les variables primàries definides als assajos així com els resultats de l'anàlisi preespecificada segons les variables recomanades per l'EMA es mostren a les taules 3 i 4^{11,12,10,15}.

Taula 3. Resultats d'eficàcia en les variables principals per a l'estudi 31^{11,10,15}

Variable de resultat	Resposta placebo (n=395)	Resposta linaclotida (n=405)	Diferència entre grups (%)	p
Variable co-primària recomanada per EMA				
Millora del dolor/malestar abdominal a les 12 setmanes	41,8%	54,8%	13	<0,001
Alleujament simptomàtic a les 12 setmanes	18,5%	37,0%	18,5	<0,0001
Variabels primàries definides en els ACA				
Variable primària FDA	21,0%	33,6%	12,6	<0,0001
Millora del dolor abdominal	27,1%	34,3%	7,2	0,0262
Deposicions espontànies	6,3%	19,5%	13,2	<0,0001
Combinació de dolor i deposicions	5,1%	12,1%	7	0,0004

Taula 4. Resultats d'eficàcia en les variables principals per a l'estudi 302^{12,10,15}

Variable de resultat	Resposta placebo (n=403)	Resposta linaclotida (n=401)	Diferència entre grups (%)	p
Variable co-primària recomanada per l'EMA				
Millora del dolor/malestar abdominal a les 12 setmanes	38,5%	54,1%	15,6	<0,0001
Alleujament simptomàtic a les 12 setmanes	16,6%	39,4%	22,8	<0,0001
Variabls primàries definides en els ACA				
Variable primària FDA	13,9%	33,7%	19,8	<0,0001
Millora del dolor abdominal	19,6%	38,9%	19,3	<0,0001
Deposicions espontànies	5,0%	18,0%	13	<0,0001
Combinació de dolor i deposicions	3,0%	12,7%	9,7	<0,0001

Malgrat les diferències observades en les variables clíniques a favor d'una major eficàcia de linaclotida davant de placebo, la taxa de no responedors en els estudis pivots va ser elevada (45,5% de no responedors a les 12 setmanes en la variable de dolor/malestar abdominal i 61,7% de no responedors en l'alleujament simptomàtic a les 12 setmanes). Aquestes dades es tradueixen en què aproximadament la meitat dels pacients no obtindran un benefici adequat en ser tractats amb linaclotida. A causa d'aquests resultats, la fitxa tècnica de linaclotida inclou l'advertència sobre la necessitat de monitorar la resposta i, en cas de que no s'observi millora a les 4 setmanes, reavaluar la necessitat de continuar el tractament¹⁰.

Adicionalment, es disposa d'una anàlisi post hoc de dades agregades procedents dels dos estudis pivots per avaluar l'eficàcia i seguretat de linaclotida al subgrup de pacients que presentaven símptomes abdominals greus (puntuació ≥ 7) a l'inici. En aquesta subpoblació, entre el 59 i el 51% dels pacients tractats amb linaclotida van assolir un alleujament adequat de la simptomatologia abdominal en la setmana 12, en comparació amb el 28-32% dels pacients que van rebre placebo¹¹.

Els estudis que s'han realitzat fins al moment amb linaclotida presenten una sèrie de limitacions a tenir en compte:

- No es va incloure població europea. Tenint en compte la indicació autoritzada, és possible que les diferències quant a la dieta i hàbits alimentaris puguin dificultar l'extrapolació de resultats.
- Els estudis van ser de curta durada de manera que no es disposa de dades a llarg termini (més enllà de 6 mesos) per al tractament d'una patologia crònica.
- No s'ha realitzat cap estudi davant de comparador actiu que permeti identificar l'avantatge de linaclotida davant els tractaments habituals de la SII.
- Els estudis van presentar un elevat percentatge de pèrdues i una alta resposta a placebo (que és esperable en una patologia d'aquestes característiques).

Dades de seguretat

Durant el desenvolupament dels assajos clínics més de la meitat dels pacients van experimentar algun efecte advers (55% i 61% per a placebo i linaclotida, respectivament). La majoria dels efectes adversos notificats van ser de caràcter lleu o moderat¹⁰.

El percentatge d'abandonaments també va ser més elevat en els pacients que van rebre linaclotida que en els assignats a placebo (23,2% vs. 15,6%). El percentatge de pacients que van abandonar com a conseqüència d'efectes adversos també va ser superior en el grup intervenció (7,9% vs. 2,5%; $p=0,0007$)¹⁰.

Reaccions adverses^{9,10}

Les reaccions adverses detectades als pacients tractats amb linaclotida estan relacionades fonamentalment amb el seu mecanisme d'acció.

Les reaccions adverses notificades amb major freqüència als assajos clínics van ser diarrea (molt freqüent), dolor abdominal i flatulència. Altres reaccions adverses freqüents notificades van ser gastroenteritis vírica, distensió abdominal i mareig.

En els estudis pivots la diarrea es va notificar al 19,8% dels pacients tractats amb linaclotida en comparació amb el 3,0% dels pacients que van rebre placebo. La majoria dels casos de diarrea referits van ser de lleus (43%) a moderats (47%). Aproximadament la meitat dels episodis de diarrea van començar durant la primera setmana de tractament. El 2% dels pacients tractats van experimentar diarrea greu i el 5% dels pacients van discontinuar el tractament a causa de diarrea als assajos clínics.

Respecte a la durada de la diarrea, es va notificar un temps d'evolució superior a 28 dies en el 52,5% dels pacients. Aproximadament una tercera part dels casos de diarrea es va resoldre en el termini de 7 dies.

En comparació amb la població global d'individus afectats de SII-R que es van incloure als assajos clínics, els pacients ancians (> 65 anys), hipertensos i diabètics van reportar diarrea amb major freqüència.

Contraindicacions⁹

- Hipersensibilitat a linaclotida o a algun dels excipients.
- Pacients en qui hi hagi certesa o sospita de l'existència d'obstrucció gastrointestinal mecànica.

Precaucions⁹

- Linaclotida s'ha d'utilitzar després d'haver descartat malalties orgàniques i confirmat el diagnòstic de SII-R de moderat a greu.

- Els pacients han de ser conscients de la possible aparició de diarrea durant el tractament i és necessari indicar-los que, en casos de diarrea greu o prolongada, han d'informar el seu metge. En aquests casos, s'haurà de considerar la necessitat de suspendre temporalment el tractament amb linaclotida fins que l'episodi de diarrea hagi remès. Així mateix, es recomana prendre precaucions addicionals en pacients que tinguin tendència a patir alteracions de l'equilibri hídric o electrolític (com poden ser ancians, o els pacients amb malalties cardiovasculars, diabetis o hipertensió), i avaluar la possibilitat de realitzar un control de seguiment d'electròlits.
- No s'han dut a terme estudis de linaclotida en pacients amb trastorns inflamatoris crònics del tracte gastrointestinal com la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa, per la qual cosa no s'aconsella emprar el medicament en aquests pacients.

Interaccions amb aliments i medicaments⁹

- El tractament concomitant amb inhibidors de la bomba de protons, laxants o AINE pot augmentar el risc de diarrea.
- En els casos de diarrea greu o prolongada és possible que es vegi afectada l'absorció d'altres medicaments administrats per via oral. L'eficàcia dels anticonceptius orals pot disminuir, per la qual cosa es recomana l'ús d'un mètode anticonceptiu addicional. S'han de prendre precaucions especials quan es prescriuiguen medicaments que s'absorbeixin al tracte intestinal i amb un estret marge terapèutic com la levotiroxina, ja que la seva eficàcia pot veure's reduïda

Utilització en grups especials⁹

- **Pacients d'edat avançada:** Donat l'alt risc de patir diarrea, s'ha d'avaluar acurada i periòdicament la relació benefici-risc.
- **Pacients pediàtrics:** No s'ha d'utilitzar. Atès que es té constància de la sobreexpressió del receptor de la guanilat-ciclasa C (GC-C) en edats primerenques, els nens menors de dos anys poden ser especialment sensibles als efectes de linaclotida.
- **Insuficiència renal/ Insuficiència hepàtica:** No es requereixen ajustos de dosi.
- **Embaràs:** Evitar-ne l'ús.
- **Lactància:** Evitar-ne l'ús.

Pla de riscos i farmacovigilància¹⁰

Les dades disponibles de seguretat de linaclotida es limiten a la durada dels assajos principals (12 - 26 setmanes) pel que no es disposa d'evidència de la seguretat de linaclotida a llarg termini (més enllà de 6 mesos).

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos. Linaclotida compta amb un pla de riscos en el qual, a part de les

consideracions habituals sobre farmacovigilància, s'analitzarà de manera específica l'efecte que les diarrees associades a l'ús de linaclotida poden tenir en pacients amb altres factors de risc coexistents.

Costos

Cost incremental

A la taula 5 es presenten els costos anuals del tractament amb linaclotida així com el dels tractaments habitualment emprats en el maneig simptomatològic dels pacients amb SII-R: laxants formadors de massa, laxants osmòtics i antiespasmòdics no anticolinèrgics. S'ha calculat el cost incremental del tractament amb linaclotida solament enfront d'aquelles alternatives de tractament habituals finançades pel Sistema Nacional de Salut (SNS).

Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014

	Linaclotida	Comparadors inclosos en el finançament del SNS en la indicació avaluada			Comparadors no inclosos en el finançament del SNS en la indicació avaluada		
		Isphagula o Plàntago ovata*	Bromur de Pinaveri	Mebevirina	Metilcelulosa	Macrogol	Lactitol**
Presentació	Constella® 290mcg; 28 càpsules dures	Plantago ovata Normon® 3,5g; 30 sobres EFG	Eldicet® 50mg; 50 comprimits	Duspatalin® 135mg; 60 comprimits recoberts	Muciplazma® 500mg; 50 càpsules	Macrogol Sandoz® 13,7g; 20 sobres	Emportal® 10g; 50 sobres
Preu envàs (PVP)†	63,82	3,31	4,64	5,2	8,90	10,83	8,32
Preu unitari	2,28	0,11	0,09	0,09	0,18	0,54	0,17
Posologia	1 càpsula/dia	1-3 sobres/dia	1-3 comprimits/dia	1 comprimit/ 8 h	3 càpsules/ 1-3 cops al dia	1-3 sobres/dia	1-3 sobres/dia
Cost dia	2,28	0,11 - 0,331	0,09-0,28	0,26	0,53-1,6	0,54-1,62	0,17-0,50
Cost tractament anual	831,94	40,27 - 120,81	33,87 - 101,62	94,9	194,91 - 584,73	197,65- 592,94	60,74- 182,21
Cost incremental anual‡ (cost linaclotida-cost comparadors)	-	+ 751,40 (de +711,1 a +791,7)	+ 764,20 (de +730,3 a +798,1)	+ 737,04	No aplica	No aplica	No aplica

PVP: preu venda al públic.

* Finançament selectiu per a malaltia inflamàtoria intestinal, còlon irritable i diverticulosi.

** Finançament selectiu per a encefalopatia protosistèmica i paraplegia.

† PVP IVA consultat al Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Octubre 2014.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 6 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de linaclotida en la SII-R.

Taula 6. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre linaclotida en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) ¹⁷	Regió Midlands (UK)	Linaclotida es considera un tractament adequat en atenció primària en aquells pacients en qui la resta de les alternatives de tractament han resultat ineficaces o estiguin contraindicades.
Scottish Medicines Consortium ¹⁸	Escòcia	Accepta l'ús de linaclotida de manera restringida en aquells pacients amb SII-R de moderat a greu que no hagin respost adequadament, o que no tolerin, altres opcions de tractament adequades.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre linaclotida i el tractament estàndard habitualment utilitzat per al maneig de la SII-R: laxants (formadors de massa i osmòtics) i antiespasmòdics (mebevirina i bromur de pinaveri).

1. Eficàcia comparada

No es disposa de cap assaig que compari directament l'eficàcia de linaclotida davant dels laxants i/o antiespasmòdics.

Als assajos realitzats davant de placebo la diferència observada amb linaclotida va ser modesta i es va observar una alta resposta en el grup que va rebre placebo. Un elevat nombre de pacients tractats amb linaclotida van ser no responedors, de manera que la fitxa tècnica inclou una advertència sobre la necessitat de monitorar el tractament i discontinuar si no s'observa millora a les 4 setmanes.

No s'ha estudiat en pacients que no responen a altres tractaments i per tant no hi ha evidència per recomanar-ho en aquest grup de pacients.

No es coneix la seva eficàcia en població europea. Poden existir diferències dietètiques i en hàbits higiènic-dietètics rellevants respecte a la població americana.

Conclusió: No conclouent

2. Seguretat comparada

No es disposa de cap assaig que compari directament la seguretat de linaclotida davant dels laxants i/o antiespasmòdics.

Les dades sobre seguretat de linaclotida es limiten a dos assajos de curta durada (12 i 26 setmanes).

El tractament amb linaclotida va causar diarrea en un elevat percentatge de pacients, així com altres molèsties abdominals (dolor abdominal, flatulències). En la meitat dels pacients que van presentar diarrea, aquesta va ser prolongada (> 28 dies). També es van produir més abandonaments deguts a efectes adversos als pacients que van rebre linaclotida. L'EMA ha inclòs en el seu pla de riscos la necessitat d'estudiar l'efecte d'aquestes diarrees sobre població especialment sensible.

Conclusió: Inferior

3. Pauta comparada

Conclusió: Similar

4. Cost comparat

El cost de linaclotida és superior al d'altres alternatives de tractament. En la valoració de l'impacte econòmic s'ha de tenir en compte que es tracta d'una patologia d'elevada prevalença que requereix tractament de manera crònica.

Conclusió: Cost superior

Dictamen

La informació sobre linaclotida és limitada. No es disposa d'assajos clínics que demostrin la seva eficàcia davant dels tractaments habituals en pacients amb SII-R ni tampoc de dades de seguretat a llarg termini (> 6 mesos). Per això, es recomana continuar utilitzant els tractaments habituals.

Qualificació

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Categoria D

Categoria A: El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

Categoria B: El seu ús és adequat en situacions concretes.

Categoria C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

Categoria D: Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Bibliografia

1. Rey E, Mearin F. Prevalencia de trastornos funcionales intestinales en la población española y su asociación con síntomas digestivos altos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104 (Supl. I):89-90.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
3. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;123:2108-31.
4. Mayer EA. Clinical practice: irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:1692-9.
5. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40.000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:643-50.
6. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2005.
7. Irritable bowel syndrome in adults (diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care). London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2008. Clinical guideline 61.
8. Ruepert L, Quartero A, de Wit N, van der Heijden G, Rubin G, Muris J. Agentes aumentadores de volumen, antiespasmódicos y medicación antidepresiva para el tratamiento del síndrome de colon irritable. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 8. Art. No.: CD003460. DOI: 10.1002/14651858.CD003460
9. Ficha técnica de Constella®. Laboratorio Almirall. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultat agost 2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002490/WC500135622.pdf
10. Costella (Linaclotida). Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultat agost 2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf
11. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotida in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1714-24
12. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, 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.
13. Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the treatment of irritable bowel syndrome. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2003 [consultat agost 2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf
14. Guidance for industry: irritable bowel syndrome - clinical evaluation of drugs for treatment. Food and Drug Administration (FDA); 2012 [consultat agost 2014]. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>
15. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, 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 SS, Quigley EM, Shiff SJ, Lavins BJ, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Effect of linaclotide on severe abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12:616-23.
 17. Linaclotide (Constella®). Midlands Therapeutics Review Advisory Committee (MTRAC); 2013 [consultat agost 2014]. Disponible a: <http://centreforoptimisation.co.uk/download/c191ffa78cc92495de9dad49bd47f4a/Linaclotide-Summary-Jun-13.pdf>
 18. Linaclotide hard capsules, 290 micrograms (Constella®) SMC No. (869/13). Scottish Medicines Consortium (SMC); 2013. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide_Constella_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf