



## INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

### INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	LINACLOTIDA ▼
Nombre comercial y presentaciones	CONSTELLA 290 mcg cápsulas duras Frasco 28 cápsulas (Almirall)
Grupo terapéutico	A06AX
Código ATC	A06AX04
Condiciones de dispensación	Con receta médica. VISADO.
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Julio 2014
Fecha de evaluación	Marzo 2013

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

Linaclotida está indicada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.

Las condiciones de prescripción de linaclotida financiada a través de visado en España son: tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) de carácter grave en adultos que no hayan respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos de elección del SII-E disponibles o que sean intolerantes a los mismos.

#### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1-2</sup>

Linaclotida es un agonista del receptor de la guanilato ciclase C (GC-C) que presenta actividad analgésica y secretora visceral.

Linaclotida es un péptido sintético de 14 aminoácidos que está relacionado estructuralmente con la familia de péptidos endógenos de la guanilina. Tanto linaclotida como su metabolito activo se unen al receptor de la GC-C en la superficie luminal del epitelio intestinal. Se ha demostrado que linaclotida, mediante su acción en la GC-C, reduce el dolor visceral y acelera el tránsito gastrointestinal en modelos animales y el colónico en humanos. Con la activación de la GC-C se produce un incremento de las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico) en el ámbito extracelular e

intracelular. A escala extracelular, el GMP cíclico disminuye la actividad de las fibras nociceptivas, con lo que en modelos animales se verificó menos dolor visceral. En el plano intracelular, el GMP cíclico produce la secreción de cloruro y bicarbonato en la luz intestinal mediante la activación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), lo que aumenta la cantidad de líquido intestinal y acelera el tránsito.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

En general, linaclotida es apenas detectable en el plasma tras la administración oral de las dosis terapéuticas y, por lo tanto, no pueden calcularse los parámetros farmacocinéticos típicos.

Se metaboliza localmente en el tubo digestivo y da lugar a su principal metabolito activo, destirosina. Tanto linaclotida como el metabolito activo destirosina son reducidos y proteolizados en el tubo digestivo por enzimas que los transforman en péptidos más pequeños y aminoácidos que pueden estar presentes de manera natural.

En los estudios in vitro se ha puesto de manifiesto que linaclotida y el metabolito destirosina no son inhibidores ni inductores del sistema enzimático del citocromo P450.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada es una cápsula (290 µg) vía oral una vez al día que debe tomarse al menos treinta minutos antes de una comida.

El médico deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas, si no se ha obtenido respuesta terapéutica. Una vez abierto el frasco, las cápsulas deben utilizarse en el plazo de 18 semanas.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-9</sup>

El síndrome del intestino irritable (SII) es una afectación crónica que cursa con episodios de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) se agrupan, de acuerdo con los vigentes criterios de Roma III (Tabla I), en cuatro subtipos: SII con estreñimiento (SII-E), SII con diarrea (SII-D), SII de tipo mixto (SII-M) y SII no tipificado<sup>3</sup>.

**Tabla I. Criterios diagnósticos y subtipos Roma III para el síndrome del intestino irritable<sup>3</sup>**

### *Criterios diagnósticos\**

Dolor o malestar abdominal recurrente por lo menos 3 días por mes en los últimos 3 meses asociado a 2 o más de los siguientes:

- Mejoría con la defecación.
- Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las heces.
- Inicio asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.

### *Subtipos del SII (recomendando aplicar la escala de Bristol para la consistencia fecal)*

- **SII con estreñimiento**, si al menos el 25% de las deposiciones son duras y menos del 25% son sueltas o acuosas.
- SII con diarrea si al menos el 25% de las deposiciones son sueltas o acuosas y menos del 25% son duras.
- SII mixto, si al menos el 25% de las deposiciones son sueltas o acuosas, y al menos el 25% son duras.
- SII no tipificado, si las alteraciones en la consistencia de las heces no encaja en alguno de los subtipos anteriores.

\*Criterios que deben cumplirse en los últimos 3 meses con inicio de las molestias al menos 6 meses antes del diagnóstico.

El informe de autorización de la European Medicines Agency (EMA)<sup>2</sup> para linaclotida en pacientes con SII-E, incluye dos EC multicéntricos en fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>4-5</sup>.

En el diseño de ambos se tuvieron en cuenta hasta cuatro variables primarias de eficacia, pensando tanto en las recomendaciones de la EMA<sup>6</sup> como en las establecidas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA)<sup>7</sup>. A las publicaciones separadas de los dos EC<sup>4-5</sup> siguió una tercera en la que se

comunicaron conjuntamente los resultados de ambos ensayos bajo el prisma del análisis de eficacia europeo<sup>8</sup>.

El primer ensayo<sup>4</sup> incluyó un total de 800 pacientes (89,5% mujeres), la duración del tratamiento fue de 12 semanas con un periodo adicional de 4 semanas de retirada aleatorizada. El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la linaclotida en el SII-E.

Sus resultados ofrecen diferencias significativas frente a placebo en todas las variables de respuesta principales (descritas en el pie de la tabla II). La variable compuesta principal de resultado (FDA) se alcanzó en un 33,6% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 21% del grupo placebo (NNT=8). La respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal; el dolor mejoró significativamente también en la primera semana pero alcanzó su máximo alivio a partir de la sexta semana. Durante el periodo de retirada aleatorizada, los pacientes que siguieron con linaclotida mantuvieron o desarrollaron mejoría, y los que pasaron a recibir placebo volvieron a presentar síntomas, sin que tampoco en este caso se observara empeoramiento respecto del nivel basal o fenómenos de rebote<sup>9</sup>.

**Tabla II Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia<sup>4</sup>**

Variables resultado	Respuesta placebo n=395 n (%)	Respuesta linaclotida n=405 n (%)	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT (IC95%)
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	83(21)	136 (33,6)	12,6	<0,0001	8 (5,4 a 15,5)
Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	107 (27,1)	139 (34,3)	7,2	0,0262	13,8 (7,4 a 11,6)
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	25 (6,3)	79 (19,5)	13,2	<0,0001	7,6 (5,6 a 11,6)
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	20 (5,1)	49 (12,1)	7	<0,0004	14,2 (9,2 a 31,3)

NNT: número de pacientes necesario a tratar. **a** Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento. **b** Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento. **c** Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento. **d** Criterios b y c combinados en la misma semana.

El segundo ensayo<sup>5</sup> incluyó 804 pacientes (90% mujeres). El objetivo fue también evaluar la eficacia y la seguridad de la linaclotida en el SII-E pero en este caso por un periodo de tratamiento ampliado a 26 semanas.

Se consideraron las mismas variables de resultado principales que en el primer ensayo<sup>4</sup>, evaluadas durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Además, se realizó una evaluación adicional de estas variables primarias y secundarias a las 26 semanas<sup>5</sup>.

Los resultados de este segundo<sup>5</sup> ensayo se muestran en la (tabla III). La variable compuesta de eficacia principal recomendada por la FDA ofreció un resultado en las primeras 12 semanas de 33,7% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 13,9% del grupo placebo (NNT=5,1).

Al igual que en primer ensayo<sup>3</sup>, la respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal, en tanto que el máximo efecto para el dolor se alcanzó en la octava semana.

Las diferencias con el placebo se mantuvieron constantes durante las 26 semanas.

**Tabla III Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia<sup>5</sup>**

<i>Resultados a las 12 semanas</i>				
Variables resultado	Respuesta placebo (n=403 )%	Respuesta linaclotida (n=401) %	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC95%)
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	13,9	33,7	19,8	5,1 (3,9 a 7,1)

Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	19,6	38,9	19,3	5,2 (3,9 a 7,6)
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	5	18	13	7,7 (5,8 a 11,5)
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	3	12,7	9,7	10,3 (7,5 a 16,4)
<i>Resultados a las 26 semanas</i>				
Variables resultado	Respuesta placebo (n=403) %	Respuesta linaclotida (n=401) %	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC95%)
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	13,2	32,4	19,2	5,2 (4,9 a 7,3)
Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	17,4	36,9	19,5	5,1 (3,9 a 7,4)
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	3,5	15,7	12,2	8,2 (6,2 a 12,1)
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	2,5	12	9,5	10,5 (7,7 a 16,8)

NNT: número de pacientes necesario a tratar; **a.** Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, por lo menos en 6 de las 12 semanas de tratamiento; **b.** Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento; **c.** Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento; **d.** Criterios b y c combinados en la misma semana;  $p < 0,0001$  para todos los análisis.

Existe una tercera publicación<sup>8</sup> que aporta el análisis conjunto de los dos ensayos precedentes desde la perspectiva de las variables principales de resultado sugeridas por la EMA (Tablas IV y V). Teniendo en cuenta estas variables primarias, el resultado obtenido para la respuesta de eficacia en el alivio del dolor fue de 54,8% en el grupo linaclotida frente al 41,8% en el grupo placebo en el primer ensayo<sup>4</sup> y del 54,1% frente al 38,5% en el segundo ensayo<sup>5</sup> ( $p < 0,001$  en ambos casos). En cuanto al alivio sintomático, respondieron el 37% de los tratados con linaclotida frente al 18,5% en el grupo control en el primer ensayo<sup>4</sup>, y el 39,4% frente al 16,6% en el segundo ensayo<sup>5</sup> ( $p < 0,0001$  en ambos casos). Adicionalmente, en el segundo ensayo<sup>5</sup>, un número significativamente mayor de pacientes tratados con linaclotida respondieron más allá de la semana 13 respecto del placebo: 53,6% para el dolor o molestias frente al 36% y 37,2 vs. 16,9% para el alivio sintomático ( $p < 0,0001$  en ambos casos). El porcentaje de respuesta sostenida (proporción de pacientes respondedores que mantuvieron su respuesta al menos dos de las últimas cuatro semanas de tratamiento), fue también significativamente mayor en el grupo linaclotida en ambos estudios ( $p < 0,001$ ).

**Tabla IV Objetivos co-primarios pre-especificados por la EMA considerados como variables de resultado principales de eficacia en los ensayos clínicos fase III de linaclotida frente a placebo en el SII-E<sup>8</sup>**

<i>Objetivos co-primarios EMA</i>	
– Respuesta a las 12 semanas definida como al menos un 30% de reducción en la puntuación media semanal de dolor y/o de molestias dolorosas abdominales, sin episodios de empeoramiento respecto del punto de partida, durante al menos 6 de 12 semanas.	
– Respuesta a las 12 semanas definida como una respuesta semanal de alivio considerable o completo de los síntomas de SII, en al menos 6 de 12 semanas.	

**Tabla V Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia (FDA y EMA) en los ensayos clínicos de linaclotida frente a placebo de 12 y de 26 semanas de duración en SII-E<sup>(4-5 y 8)</sup>**

Ensayo Rao et al			
Variables resultado	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT
FDA primaria 12 semanas <sup>a</sup>	12,6	$p < 0,0001$	8
EMA dolor 12 semanas <sup>b</sup>	13	$p < 0,001$	7,6
EMA alivio sintomático 12 semanas <sup>c</sup>	18,5	$p < 0,0001$	5,4

Ensayo Chey et al			
Variables resultado	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT
FDA primaria 12 semanas <sup>a</sup>	19,8	p<0,0001	5,1
FDA primaria 26 semanas <sup>a</sup>	19,2	p<0,0001	5,2
EMA dolor 12 semanas <sup>b</sup>	15,6	p<0,0001	6,4
EMA alivio sintomático 12 semanas <sup>c</sup>	22,8	p<0,0001	4,4

NNT: número de pacientes necesario a tratar. **a.** Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana por lo menos en 6 de las 12 semanas de tratamiento. **b.** Respuesta a las 12 semanas definida como al menos un 30% de reducción en la puntuación media semanal de dolor y/o de molestias dolorosas abdominales, sin episodios de empeoramiento respecto del punto de partida, durante al menos 6 de 12 semanas. **c.** Respuesta a las 12 semanas definida como una respuesta semanal de alivio considerable o completo de los síntomas de SII, en al menos 6 de 12 semanas.

Las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado (Tabla V), oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos son:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): diarrea.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): gastroenteritis vírica, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal) y mareo.

La diarrea constituye la reacción adversa más frecuente y responde a la acción farmacológica del principio activo. La mayoría de los casos de diarrea referidos fueron de leves (43%) a moderados (47%). Aproximadamente la mitad de los episodios de diarrea comenzaron durante la primera semana de tratamiento. El 2% de los pacientes tratados experimentaron diarrea grave y el 5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a diarrea en los ensayos clínicos.

Con respecto al tiempo de evolución de la diarrea, se notificó un tiempo de evolución superior a 28 días en el 21% de los pacientes; aproximadamente una tercera parte de los casos de diarrea se resolvió en el plazo de 7 días.

En comparación con la población global de individuos afectados de SII-E que se incluyeron en los ensayos clínicos, los pacientes ancianos (> 65 años), hipertensos y diabéticos reportaron diarrea con mayor frecuencia.

### ► Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a linaclotida o a alguno de los excipientes.

Pacientes en los que exista certeza o sospecha de la existencia de obstrucción gastrointestinal mecánica.

### ► Precauciones<sup>1</sup>

Linaclotida debe utilizarse después de haber descartado enfermedades orgánicas y confirmado el diagnóstico de SII-E de moderado a grave.

Los pacientes deben ser conscientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento y es necesario indicarles que, en casos de diarrea grave o prolongada, deben informar a su médico. En

estos casos, deberá considerarse la necesidad de suspender temporalmente el tratamiento con linaclotida hasta que el episodio de diarrea haya remitido. Asimismo, se recomienda tomar precauciones adicionales en pacientes que tengan tendencia a sufrir alteraciones del equilibrio hídrico o electrolítico (como pueden ser ancianos, o los pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes o hipertensión), y evaluar la posibilidad de realizar un control de seguimiento de electrolitos.

No se han llevado a cabo estudios de linaclotida en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, por lo que no se aconseja emplear el medicamento en estos pacientes.

### ► Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

**Embarazo/Lactancia:** Evitar el uso.

**Población pediátrica (<18 años):** No se debe utilizar. Dado que se tiene constancia de la sobreexpresión del receptor de la guanilato ciclasa C (GC-C) en edades tempranas, los niños menores de dos años pueden ser especialmente sensibles a los efectos de linaclotida.

**Pacientes de edad avanzada (≥65 años):** Dado el alto riesgo de padecer diarrea, debe evaluarse cuidadosa y periódicamente la relación beneficio-riesgo.

**Insuficiencia renal o hepática:** No se requieren ajustes de dosis.

### ► Interacciones<sup>1</sup>

El tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones, laxantes o AINE puede aumentar el riesgo de diarrea.

En los casos de diarrea grave o prolongada es posible que se vea afectada la absorción de otros medicamentos administrados por vía oral. La eficacia de los anticonceptivos orales puede disminuir por lo que se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional. Deben tomarse precauciones especiales cuando se prescriban medicamentos que se absorban en el tracto intestinal y con un estrecho margen terapéutico como la levotiroxina, ya que su eficacia puede verse reducida.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** No hay ningún medicamento registrado con la indicación de tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.

Las alternativas comercializadas para el tratamiento del estreñimiento son los laxantes formadores de bolo (isphagula y metilcelulosa) y, cuando estos se muestren ineficaces o no apropiados, los osmóticos (macrogol y lactitol) y los agentes antiespasmódicos no anticolinérgicos.

No se ha comparado con ningún fármaco.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste del tratamiento mes (€)
Linaclotida*	CONSTELLA® 290 microgramos 28 cápsulas duras	63,8	1 cápsula / 24 horas	63,8
Isphagula o Plántago ovata**	PLANTAGO OVATA® 3,5 g 30 sobres	3,31	1-3 sobres / 24 horas	3,31 – 9,93
Metilcelulosa***	MUCIPLAZMA® 500 mg 50 cápsulas	8,9	1-3 cápsulas / 24 horas	5,34 – 16,02
Macrogol***	MACROGOL SANDOZ® 13,7 g 20 sobres	10,83	1-3 sobres / 24 horas	16,24 – 48,73

Lactitol*	EMPORTAL® OPONAF® 10 g 50 sobres	7,34	1-3 sobres / 24 horas	4,40 – 13,21
Mebeverina	DUSPATALIN® 135 mg 60 comprimidos recubiertos	5,2	1 comprimido / 8 horas	7,8

Fuente: Bot Plus 2.0. Enero 2014.

\*Visado inspección. Indicación restringida.

\*\* Visado de inspección. Financiación selectiva que no incluye el estreñimiento.

\*\*\* Excluido oferta SNS

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El síndrome del intestino irritable (SII) es una afectación crónica que cursa con episodios de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique.

En España, se ha descrito una prevalencia global del SII del 8.3% de acuerdo con los criterios de Roma III<sup>9</sup>. Los pacientes con SII se agrupan en cuatro subtipos: SII con estreñimiento (SII-E), SII con diarrea (SII-D), SII de tipo mixto (SII-M) y SII no tipificado<sup>3</sup>.

El SII es un problema de salud complejo tanto en su patogenia como en su conceptualización clínica y fronteras diagnósticas, y su tratamiento actual es de limitada eficacia<sup>9</sup>.

Para el tratamiento del SII-E, las guías de práctica clínica recomiendan las medidas higiénico-dietéticas (dieta rica en fibras y líquidos), aumento de la actividad física y adquisición de un hábito de deposición correcto como tratamiento de primera elección. En caso de que éstas sean insuficientes, los laxantes y agentes antiespasmódicos no anticolinérgicos (por su efecto para aliviar el dolor abdominal) y los antidepresivos, como segunda línea si no hay mejoría. Aunque la selección de los laxantes debe hacerse de forma individualizada, en general se recomiendan en primer lugar los formadores de bolo (isphagula y metilcelulosa) y, cuando estos se muestren ineficaces o no apropiados, los osmóticos (macrogol y lactitol). Se desaconseja la lactulosa por empeoramiento de síntomas de distensión abdominal y meteorismo<sup>10-12</sup>.

En cuanto a la eficacia de linaclotida, las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado, oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado<sup>(4-5 y 8)</sup>.

De acuerdo a los resultados de las variables principales sugeridas por la EMA y la FDA, se podrían tratar con linaclotida aquellos pacientes que cumplan criterios de SII-E Roma III con enfermedad moderada a grave, que presentan sintomatología significativamente intensa, que no respondan adecuadamente a los tratamientos específicos según perfil de mecanismo o generales con expansores/laxantes y espasmolíticos<sup>9</sup>. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas, si no se ha obtenido respuesta terapéutica.

No hay ningún medicamento más registrado con la indicación de tratamiento sintomático del SII-E entre moderado y grave en adultos. No se ha comparado con ningún fármaco.

No obstante, hay dos temas relevantes a considerar. El primero se refiere a la duración y pauta del tratamiento, ya que no se disponen de datos de seguimiento más allá de las 26 semanas. Además, dado el curso cíclico del síndrome, se podría plantear un uso intermitente de linaclotida.

El segundo tema se refiere a que de los EC realizados no se deducen características que permitan predecir qué pacientes pueden responder a linaclotida y cuales no<sup>9</sup>.

Respecto a su perfil de seguridad, la diarrea es la reacción adversa más frecuente (19,6%).



## CONCLUSIONES

- Linaclotida está indicado para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.
- No se dispone de estudios de linaclotida frente a comparadores (laxantes y espasmolíticos).
- Su eficacia se ha demostrado en dos ensayos clínicos frente a placebo. Los resultados han sido mejores que con placebo en todas las variables sugeridas por la EMA y la FDA.
- El efecto adverso más frecuente asociado a linaclotida fue la diarrea (19,6%).

## RECOMENDACIÓN DE USO:

Se recomienda linaclotida en los pacientes en los que el resto de opciones de tratamiento han resultado ineficaces o están contraindicadas.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Constella®. Laboratorio Almirall. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002490/WC500135622.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002490/WC500135622.pdf) [consultado 05 junio 2013]
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): CONSTELLA (Linaclotida). [Consultado 25/03/2013]. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002490/WC500135624.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf)
3. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
4. 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.
5. 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.
6. European Medicines Agency. Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. 2003. [Consultado 26/02/2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf)
7. Guidance for industry: irritable bowel syndrome – clinical evaluation of drugs for treatment. Food and Drug Administration. 2012. [Consultado 26/02/2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>
8. 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.
9. Carballo F. Linaclotida en el tratamiento de pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento: análisis de una oportunidad. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:345-354.



10. 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
11. Linaclotide hard capsules, 290 micrograms (Constella®) SMC No. (869/13). Scottish Medicines Consortium [Internet]. Glasgow: The Consortium. Disponible en:  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide\\_\\_Constella\\_\\_FINAL\\_May\\_2013.doc\\_\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide__Constella__FINAL_May_2013.doc__for_website.pdf)
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 61; Irritable bowel syndrome in adults (diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care) February 2008.  
<http://www.nice.org.uk/>

#### **OTRAS LECTURAS RECOMENDADAS:**

13. Linaclotide N° 125. <http://rdtc.nhs.uk/publications/publication-type/new-drug-evaluations>
14. Linaclotide (Constella®). Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. 2013; (Jun) [Internet]. Keele: The University. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
15. The Management of constipation *merec\_bulletin\_vol21\_no2*
16. Ruepert L, Quartero A, de Wit N, van der Heijden G, Rubin G, Muris J. Agentes aumentadores de volumen, antiespasmódicos y medicación antidepressiva para el tratamiento del síndrome de colon irritable. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 8. Art. No.: [CD003460](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460). DOI: [10.1002/14651858.CD003460](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460)
17. Guía clínica del SII. FISTERRA.



## INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

### INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	LINACLOTIDA ▼
Nombre comercial y presentaciones	CONSTELLA 290 mcg cápsulas duras Frasco 28 cápsulas (Almirall)
Grupo terapéutico	A06AX
Código ATC	A06AX04
Condiciones de dispensación	Con receta médica. VISADO.
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Julio 2014
Fecha de evaluación	Marzo 2013

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

Linaclotida está indicada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.

Las condiciones de prescripción de linaclotida financiada a través de visado en España son: tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) de carácter grave en adultos que no hayan respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos de elección del SII-E disponibles o que sean intolerantes a los mismos.

#### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1-2</sup>

Linaclotida es un agonista del receptor de la guanilato ciclase C (GC-C) que presenta actividad analgésica y secretora visceral.

Linaclotida es un péptido sintético de 14 aminoácidos que está relacionado estructuralmente con la familia de péptidos endógenos de la guanilina. Tanto linaclotida como su metabolito activo se unen al receptor de la GC-C en la superficie luminal del epitelio intestinal. Se ha demostrado que linaclotida, mediante su acción en la GC-C, reduce el dolor visceral y acelera el tránsito gastrointestinal en modelos animales y el colónico en humanos. Con la activación de la GC-C se produce un incremento de las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico) en el ámbito extracelular e

intracelular. A escala extracelular, el GMP cíclico disminuye la actividad de las fibras nociceptivas, con lo que en modelos animales se verificó menos dolor visceral. En el plano intracelular, el GMP cíclico produce la secreción de cloruro y bicarbonato en la luz intestinal mediante la activación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), lo que aumenta la cantidad de líquido intestinal y acelera el tránsito.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

En general, linaclotida es apenas detectable en el plasma tras la administración oral de las dosis terapéuticas y, por lo tanto, no pueden calcularse los parámetros farmacocinéticos típicos.

Se metaboliza localmente en el tubo digestivo y da lugar a su principal metabolito activo, destirosina. Tanto linaclotida como el metabolito activo destirosina son reducidos y proteolizados en el tubo digestivo por enzimas que los transforman en péptidos más pequeños y aminoácidos que pueden estar presentes de manera natural.

En los estudios in vitro se ha puesto de manifiesto que linaclotida y el metabolito destirosina no son inhibidores ni inductores del sistema enzimático del citocromo P450.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada es una cápsula (290 µg) vía oral una vez al día que debe tomarse al menos treinta minutos antes de una comida.

El médico deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas, si no se ha obtenido respuesta terapéutica. Una vez abierto el frasco, las cápsulas deben utilizarse en el plazo de 18 semanas.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-9</sup>

El síndrome del intestino irritable (SII) es una afectación crónica que cursa con episodios de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) se agrupan, de acuerdo con los vigentes criterios de Roma III (Tabla I), en cuatro subtipos: SII con estreñimiento (SII-E), SII con diarrea (SII-D), SII de tipo mixto (SII-M) y SII no tipificado<sup>3</sup>.

### Tabla I. Criterios diagnósticos y subtipos Roma III para el síndrome del intestino irritable<sup>3</sup>

#### *Criterios diagnósticos\**

Dolor o malestar abdominal recurrente por lo menos 3 días por mes en los últimos 3 meses asociado a 2 o más de los siguientes:

- Mejoría con la defecación.
- Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las heces.
- Inicio asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.

#### *Subtipos del SII (recomendando aplicar la escala de Bristol para la consistencia fecal)*

- **SII con estreñimiento**, si al menos el 25% de las deposiciones son duras y menos del 25% son sueltas o acuosas.
- SII con diarrea si al menos el 25% de las deposiciones son sueltas o acuosas y menos del 25% son duras.
- SII mixto, si al menos el 25% de las deposiciones son sueltas o acuosas, y al menos el 25% son duras.
- SII no tipificado, si las alteraciones en la consistencia de las heces no encaja en alguno de los subtipos anteriores.

\*Criterios que deben cumplirse en los últimos 3 meses con inicio de las molestias al menos 6 meses antes del diagnóstico.

El informe de autorización de la European Medicines Agency (EMA)<sup>2</sup> para linaclotida en pacientes con SII-E, incluye dos EC multicéntricos en fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>4-5</sup>.

En el diseño de ambos se tuvieron en cuenta hasta cuatro variables primarias de eficacia, pensando tanto en las recomendaciones de la EMA<sup>6</sup> como en las establecidas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA)<sup>7</sup>. A las publicaciones separadas de los dos EC<sup>4-5</sup> siguió una tercera en la que se

comunicaron conjuntamente los resultados de ambos ensayos bajo el prisma del análisis de eficacia europeo<sup>8</sup>.

El primer ensayo<sup>4</sup> incluyó un total de 800 pacientes (89,5% mujeres), la duración del tratamiento fue de 12 semanas con un periodo adicional de 4 semanas de retirada aleatorizada. El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la linaclotida en el SII-E.

Sus resultados ofrecen diferencias significativas frente a placebo en todas las variables de respuesta principales (descritas en el pie de la tabla II). La variable compuesta principal de resultado (FDA) se alcanzó en un 33,6% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 21% del grupo placebo (NNT=8). La respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal; el dolor mejoró significativamente también en la primera semana pero alcanzó su máximo alivio a partir de la sexta semana. Durante el periodo de retirada aleatorizada, los pacientes que siguieron con linaclotida mantuvieron o desarrollaron mejoría, y los que pasaron a recibir placebo volvieron a presentar síntomas, sin que tampoco en este caso se observara empeoramiento respecto del nivel basal o fenómenos de rebote<sup>9</sup>.

**Tabla II Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia<sup>4</sup>**

Variables resultado	Respuesta placebo n=395 n (%)	Respuesta linaclotida n=405 n (%)	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT (IC95%)
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	83(21)	136 (33,6)	12,6	<0,0001	8 (5,4 a 15,5)
Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	107 (27,1)	139 (34,3)	7,2	0,0262	13,8 (7,4 a 11,6)
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	25 (6,3)	79 (19,5)	13,2	<0,0001	7,6 (5,6 a 11,6)
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	20 (5,1)	49 (12,1)	7	<0,0004	14,2 (9,2 a 31,3)

NNT: número de pacientes necesario a tratar. **a** Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento. **b** Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento. **c** Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento. **d** Criterios b y c combinados en la misma semana.

El segundo ensayo<sup>5</sup> incluyó 804 pacientes (90% mujeres). El objetivo fue también evaluar la eficacia y la seguridad de la linaclotida en el SII-E pero en este caso por un periodo de tratamiento ampliado a 26 semanas.

Se consideraron las mismas variables de resultado principales que en el primer ensayo<sup>4</sup>, evaluadas durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Además, se realizó una evaluación adicional de estas variables primarias y secundarias a las 26 semanas<sup>5</sup>.

Los resultados de este segundo<sup>5</sup> ensayo se muestran en la (tabla III). La variable compuesta de eficacia principal recomendada por la FDA ofreció un resultado en las primeras 12 semanas de 33,7% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 13,9% del grupo placebo (NNT=5,1).

Al igual que en primer ensayo<sup>3</sup>, la respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal, en tanto que el máximo efecto para el dolor se alcanzó en la octava semana.

Las diferencias con el placebo se mantuvieron constantes durante las 26 semanas.

**Tabla III Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia<sup>5</sup>**

<i>Resultados a las 12 semanas</i>				
Variables resultado	Respuesta placebo (n=403 )%	Respuesta linaclotida (n=401) %	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC95%)
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	13,9	33,7	19,8	5,1 (3,9 a 7,1)

Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	19,6	38,9	19,3	5,2 (3,9 a 7,6)
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	5	18	13	7,7 (5,8 a 11,5)
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	3	12,7	9,7	10,3 (7,5 a 16,4)
<i>Resultados a las 26 semanas</i>				
Variables resultado	Respuesta placebo (n=403) %	Respuesta linaclotida (n=401) %	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC95%)
Criterio primario FDA <sup>a</sup>	13,2	32,4	19,2	5,2 (4,9 a 7,3)
Mejoría del dolor abdominal <sup>b</sup>	17,4	36,9	19,5	5,1 (3,9 a 7,4)
Deposiciones espontáneas <sup>c</sup>	3,5	15,7	12,2	8,2 (6,2 a 12,1)
Combinada dolor y deposiciones <sup>d</sup>	2,5	12	9,5	10,5 (7,7 a 16,8)

NNT: número de pacientes necesario a tratar; **a.** Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, por lo menos en 6 de las 12 semanas de tratamiento; **b.** Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento; **c.** Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento; **d.** Criterios b y c combinados en la misma semana;  $p < 0,0001$  para todos los análisis.

Existe una tercera publicación<sup>8</sup> que aporta el análisis conjunto de los dos ensayos precedentes desde la perspectiva de las variables principales de resultado sugeridas por la EMA (Tablas IV y V). Teniendo en cuenta estas variables primarias, el resultado obtenido para la respuesta de eficacia en el alivio del dolor fue de 54,8% en el grupo linaclotida frente al 41,8% en el grupo placebo en el primer ensayo<sup>4</sup> y del 54,1% frente al 38,5% en el segundo ensayo<sup>5</sup> ( $p < 0,001$  en ambos casos). En cuanto al alivio sintomático, respondieron el 37% de los tratados con linaclotida frente al 18,5% en el grupo control en el primer ensayo<sup>4</sup>, y el 39,4% frente al 16,6% en el segundo ensayo<sup>5</sup> ( $p < 0,0001$  en ambos casos). Adicionalmente, en el segundo ensayo<sup>5</sup>, un número significativamente mayor de pacientes tratados con linaclotida respondieron más allá de la semana 13 respecto del placebo: 53,6% para el dolor o molestias frente al 36% y 37,2 vs. 16,9% para el alivio sintomático ( $p < 0,0001$  en ambos casos). El porcentaje de respuesta sostenida (proporción de pacientes respondedores que mantuvieron su respuesta al menos dos de las últimas cuatro semanas de tratamiento), fue también significativamente mayor en el grupo linaclotida en ambos estudios ( $p < 0,001$ ).

**Tabla IV Objetivos co-primarios pre-especificados por la EMA considerados como variables de resultado principales de eficacia en los ensayos clínicos fase III de linaclotida frente a placebo en el SII-E<sup>8</sup>**

<i>Objetivos co-primarios EMA</i>	
– Respuesta a las 12 semanas definida como al menos un 30% de reducción en la puntuación media semanal de dolor y/o de molestias dolorosas abdominales, sin episodios de empeoramiento respecto del punto de partida, durante al menos 6 de 12 semanas.	
– Respuesta a las 12 semanas definida como una respuesta semanal de alivio considerable o completo de los síntomas de SII, en al menos 6 de 12 semanas.	

**Tabla V Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia (FDA y EMA) en los ensayos clínicos de linaclotida frente a placebo de 12 y de 26 semanas de duración en SII-E<sup>(4-5 y 8)</sup>**

Ensayo Rao et al			
Variables resultado	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT
FDA primaria 12 semanas <sup>a</sup>	12,6	$p < 0,0001$	8
EMA dolor 12 semanas <sup>b</sup>	13	$p < 0,001$	7,6
EMA alivio sintomático 12 semanas <sup>c</sup>	18,5	$p < 0,0001$	5,4

Ensayo Chey et al			
Variables resultado	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT
FDA primaria 12 semanas <sup>a</sup>	19,8	p<0,0001	5,1
FDA primaria 26 semanas <sup>a</sup>	19,2	p<0,0001	5,2
EMA dolor 12 semanas <sup>b</sup>	15,6	p<0,0001	6,4
EMA alivio sintomático 12 semanas <sup>c</sup>	22,8	p<0,0001	4,4

NNT: número de pacientes necesario a tratar. **a.** Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana por lo menos en 6 de las 12 semanas de tratamiento. **b.** Respuesta a las 12 semanas definida como al menos un 30% de reducción en la puntuación media semanal de dolor y/o de molestias dolorosas abdominales, sin episodios de empeoramiento respecto del punto de partida, durante al menos 6 de 12 semanas. **c.** Respuesta a las 12 semanas definida como una respuesta semanal de alivio considerable o completo de los síntomas de SII, en al menos 6 de 12 semanas.

Las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado (Tabla V), oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos son:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): diarrea.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): gastroenteritis vírica, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal) y mareo.

La diarrea constituye la reacción adversa más frecuente y responde a la acción farmacológica del principio activo. La mayoría de los casos de diarrea referidos fueron de leves (43%) a moderados (47%). Aproximadamente la mitad de los episodios de diarrea comenzaron durante la primera semana de tratamiento. El 2% de los pacientes tratados experimentaron diarrea grave y el 5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a diarrea en los ensayos clínicos.

Con respecto al tiempo de evolución de la diarrea, se notificó un tiempo de evolución superior a 28 días en el 21% de los pacientes; aproximadamente una tercera parte de los casos de diarrea se resolvió en el plazo de 7 días.

En comparación con la población global de individuos afectados de SII-E que se incluyeron en los ensayos clínicos, los pacientes ancianos (> 65 años), hipertensos y diabéticos reportaron diarrea con mayor frecuencia.

### ► Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a linaclotida o a alguno de los excipientes.

Pacientes en los que exista certeza o sospecha de la existencia de obstrucción gastrointestinal mecánica.

### ► Precauciones<sup>1</sup>

Linaclotida debe utilizarse después de haber descartado enfermedades orgánicas y confirmado el diagnóstico de SII-E de moderado a grave.

Los pacientes deben ser conscientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento y es necesario indicarles que, en casos de diarrea grave o prolongada, deben informar a su médico. En

estos casos, deberá considerarse la necesidad de suspender temporalmente el tratamiento con linaclotida hasta que el episodio de diarrea haya remitido. Asimismo, se recomienda tomar precauciones adicionales en pacientes que tengan tendencia a sufrir alteraciones del equilibrio hídrico o electrolítico (como pueden ser ancianos, o los pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes o hipertensión), y evaluar la posibilidad de realizar un control de seguimiento de electrolitos.

No se han llevado a cabo estudios de linaclotida en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, por lo que no se aconseja emplear el medicamento en estos pacientes.

### ► Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

**Embarazo/Lactancia:** Evitar el uso.

**Población pediátrica (<18 años):** No se debe utilizar. Dado que se tiene constancia de la sobreexpresión del receptor de la guanilato ciclasa C (GC-C) en edades tempranas, los niños menores de dos años pueden ser especialmente sensibles a los efectos de linaclotida.

**Pacientes de edad avanzada (≥65 años):** Dado el alto riesgo de padecer diarrea, debe evaluarse cuidadosa y periódicamente la relación beneficio-riesgo.

**Insuficiencia renal o hepática:** No se requieren ajustes de dosis.

### ► Interacciones<sup>1</sup>

El tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones, laxantes o AINE puede aumentar el riesgo de diarrea.

En los casos de diarrea grave o prolongada es posible que se vea afectada la absorción de otros medicamentos administrados por vía oral. La eficacia de los anticonceptivos orales puede disminuir por lo que se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional. Deben tomarse precauciones especiales cuando se prescriban medicamentos que se absorban en el tracto intestinal y con un estrecho margen terapéutico como la levotiroxina, ya que su eficacia puede verse reducida.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** No hay ningún medicamento registrado con la indicación de tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.

Las alternativas comercializadas para el tratamiento del estreñimiento son los laxantes formadores de bolo (isphagula y metilcelulosa) y, cuando estos se muestren ineficaces o no apropiados, los osmóticos (macrogol y lactitol) y los agentes antiespasmódicos no anticolinérgicos.

No se ha comparado con ningún fármaco.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste del tratamiento mes (€)
Linaclotida*	CONSTELLA® 290 microgramos 28 cápsulas duras	63,8	1 cápsula / 24 horas	63,8
Isphagula o Plántago ovata**	PLANTAGO OVATA® 3,5 g 30 sobres	3,31	1-3 sobres / 24 horas	3,31 – 9,93
Metilcelulosa***	MUCIPLAZMA® 500 mg 50 cápsulas	8,9	1-3 cápsulas / 24 horas	5,34 – 16,02
Macrogol***	MACROGOL SANDOZ® 13,7 g 20 sobres	10,83	1-3 sobres / 24 horas	16,24 – 48,73



Lactitol*	EMPORTAL® OPONAF® 10 g 50 sobres	7,34	1-3 sobres / 24 horas	4,40 – 13,21
Mebeverina	DUSPATALIN® 135 mg 60 comprimidos recubiertos	5,2	1 comprimido / 8 horas	7,8

Fuente: Bot Plus 2.0. Enero 2014.

\*Visado inspección. Indicación restringida.

\*\* Visado de inspección. Financiación selectiva que no incluye el estreñimiento.

\*\*\* Excluido oferta SNS

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El síndrome del intestino irritable (SII) es una afectación crónica que cursa con episodios de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique.

En España, se ha descrito una prevalencia global del SII del 8.3% de acuerdo con los criterios de Roma III<sup>9</sup>. Los pacientes con SII se agrupan en cuatro subtipos: SII con estreñimiento (SII-E), SII con diarrea (SII-D), SII de tipo mixto (SII-M) y SII no tipificado<sup>3</sup>.

El SII es un problema de salud complejo tanto en su patogenia como en su conceptualización clínica y fronteras diagnósticas, y su tratamiento actual es de limitada eficacia<sup>9</sup>.

Para el tratamiento del SII-E, las guías de práctica clínica recomiendan las medidas higiénico-dietéticas (dieta rica en fibras y líquidos), aumento de la actividad física y adquisición de un hábito de deposición correcto como tratamiento de primera elección. En caso de que éstas sean insuficientes, los laxantes y agentes antiespasmódicos no anticolinérgicos (por su efecto para aliviar el dolor abdominal) y los antidepresivos, como segunda línea si no hay mejoría. Aunque la selección de los laxantes debe hacerse de forma individualizada, en general se recomiendan en primer lugar los formadores de bolo (isphagula y metilcelulosa) y, cuando estos se muestren ineficaces o no apropiados, los osmóticos (macrogol y lactitol). Se desaconseja la lactulosa por empeoramiento de síntomas de distensión abdominal y meteorismo<sup>10-12</sup>.

En cuanto a la eficacia de linaclotida, las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado, oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado<sup>(4-5 y 8)</sup>.

De acuerdo a los resultados de las variables principales sugeridas por la EMA y la FDA, se podrían tratar con linaclotida aquellos pacientes que cumplan criterios de SII-E Roma III con enfermedad moderada a grave, que presentan sintomatología significativamente intensa, que no respondan adecuadamente a los tratamientos específicos según perfil de mecanismo o generales con expansores/laxantes y espasmolíticos<sup>9</sup>. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas, si no se ha obtenido respuesta terapéutica.

No hay ningún medicamento más registrado con la indicación de tratamiento sintomático del SII-E entre moderado y grave en adultos. No se ha comparado con ningún fármaco.

No obstante, hay dos temas relevantes a considerar. El primero se refiere a la duración y pauta del tratamiento, ya que no se disponen de datos de seguimiento más allá de las 26 semanas. Además, dado el curso cíclico del síndrome, se podría plantear un uso intermitente de linaclotida.

El segundo tema se refiere a que de los EC realizados no se deducen características que permitan predecir qué pacientes pueden responder a linaclotida y cuales no<sup>9</sup>.

Respecto a su perfil de seguridad, la diarrea es la reacción adversa más frecuente (19,6%).

## CONCLUSIONES

- Linaclotida está indicado para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.
- No se dispone de estudios de linaclotida frente a comparadores (laxantes y espasmolíticos).
- Su eficacia se ha demostrado en dos ensayos clínicos frente a placebo. Los resultados han sido mejores que con placebo en todas las variables sugeridas por la EMA y la FDA.
- El efecto adverso más frecuente asociado a linaclotida fue la diarrea (19,6%).

## RECOMENDACIÓN DE USO:

Se recomienda linaclotida en los pacientes en los que el resto de opciones de tratamiento han resultado ineficaces o están contraindicadas.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Constella®. Laboratorio Almirall. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002490/WC500135622.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002490/WC500135622.pdf) [consultado 05 junio 2013]
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): CONSTELLA (Linaclotida). [Consultado 25/03/2013]. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002490/WC500135624.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf)
3. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
4. 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.
5. 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.
6. European Medicines Agency. Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. 2003. [Consultado 26/02/2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf)
7. Guidance for industry: irritable bowel syndrome – clinical evaluation of drugs for treatment. Food and Drug Administration. 2012. [Consultado 26/02/2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>
8. 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.
9. Carballo F. Linaclotida en el tratamiento de pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento: análisis de una oportunidad. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:345-354.

10. 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
11. Linaclotide hard capsules, 290 micrograms (Constella®) SMC No. (869/13). Scottish Medicines Consortium [Internet]. Glasgow: The Consortium. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide\\_\\_Constella\\_\\_FINAL\\_May\\_2013.doc\\_\\_for\\_\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide__Constella__FINAL_May_2013.doc__for__website.pdf)
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 61; Irritable bowel syndrome in adults (diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care) February 2008. <http://www.nice.org.uk/>

#### **OTRAS LECTURAS RECOMENDADAS:**

13. Linaclotide N° 125. <http://rdtc.nhs.uk/publications/publication-type/new-drug-evaluations>
14. Linaclotide (Constella®). Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. 2013; (Jun) [Internet]. Keele: The University. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
15. The Management of constipation *merec\_bulletin\_vol21\_no2*
16. 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](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460). DOI: [10.1002/14651858.CD003460](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460)
17. Guía clínica del SII. FISTERRA.