



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

LINACLOTIDA

Nombre comercial y presentaciones	▼ <b>CONSTELLA® (Almirall)</b> 290 µg cápsulas duras, 28 cápsulas (63,82€)
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica. Requiere Visado de Inspección</b>
Procedimiento de autorización	<b>Centralizado</b>
Fecha de comercialización	<b>Julio 2014</b>
Fecha de evaluación	<b>Junio 2014</b>
Código ATC y grupo terapéutico	<b>A06AX04 (Otros medicamentos contra el estreñimiento)</b>

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

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

**Medicamento sujeto a condiciones restringidas de prescripción y que requiere visado previo de la Inspección para su financiación por el Sistema Nacional de Salud:** su financiación está restringida a tratamiento sintomático del 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.

**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.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

La linaclotida es un péptido sintético no absorbible de 14 aminoácidos que actúa como agonista del receptor de la guanilatociclasa C (GC-C),

presentando actividad analgésica visceral y secretora.

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

A su vez, la linaclotida es un homólogo de la enterotoxina termoestable de máxima potencia lo que explica que la diarrea sea el efecto secundario más frecuente.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

En general, la 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 su 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 y mantenerse cerrado para preservarlo de la humedad.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-8</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 SII se agrupan, de acuerdo con los vigentes criterios de Roma III (Tabla 1), 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 1. Criterios diagnósticos y subtipos Roma III para el síndrome del intestino irritable<sup>3</sup>**

<p><b>Criterios diagnósticos</b> (que deben cumplirse en los últimos 3 meses con inicio de las molestias al menos 6 meses antes del diagnóstico)</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría con la defecación</li> <li>- Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las heces</li> <li>- Inicio asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces</li> </ul>
<p><b>Subtipos del SII</b> (recomendando aplicar la escala de Bristol para la consistencia fecal)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>SII con estreñimiento</b>, si al menos el 25% de las deposiciones son duras y menos del 25% son sueltas o acuosas.</li> <li>- SII con diarrea si al menos el 25% de las deposiciones son sueltas o acuosas y menos del 25% son duras.</li> <li>- SII mixto, si al menos el 25% de las deposiciones son sueltas o acuosas, y al menos el 25% son duras.</li> <li>- SII no tipificado, si las alteraciones en la consistencia de las heces no encaja en alguno de los subtipos anteriores.</li> </ul>

El informe de autorización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup> para linaclotida en pacientes con SII-E, incluye dos ensayos clínicos multicéntricos en fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>4-5</sup>.

En el diseño de ambos se tuvieron en cuenta cuatro variables primarias de eficacia, pensando tanto en las recomendaciones de la EMA<sup>6</sup> como en las establecidas por la FDA<sup>7</sup>. A las publicaciones separadas de los dos ensayos clínicos<sup>4-5</sup> siguió una tercera en la que se hacía un análisis posterior preespecificado de los datos bajo el prisma del análisis de eficacia europeo<sup>8</sup>.

**Tabla 2. Variables de resultados principales de eficacia de la FDA y objetivos co-primarios pre-especificados por la EMA**

<b>Variables de resultados principales de eficacia de la FDA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterio primario FDA: 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</li> <li>- Mejoría del dolor abdominal: mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento</li> <li>- Deposiciones espontáneas: 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</li> <li>- Combinada dolor y deposiciones: criterios b y c combinados en la misma semana</li> </ul>
<b>Objetivos co-primarios EMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 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</li> </ul>

El primer ensayo<sup>4</sup> incluyó un total de 800 pacientes (90,5% mujeres), la duración del tratamiento fue de 12 semanas con un periodo adicional de 4 semanas de retirada aleatorizada, se permitía el rescate con bisacodilo y podían recibir tratamiento concomitante con laxantes, fibra y probióticos. 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 la tabla 2). 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 3. Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia<sup>4</sup>**

Variable	Placebo n=395 n (%)	Linaclotida n=405 n (%)	Diferencia entre grupos (%)	NNT* (IC95%)
Criterio primario FDA	83 (21)	136 (33,6)	12,6 p<0,0001	8 (5,4 a 15,5)
Mejoría del dolor abdominal	107 (27,1)	139 (34,3)	7,2 p=0,0262	13,8 (7,4 a 116,1)
Deposiciones espontáneas	25 (6,3)	79 (19,5)	13,2 p<0,0001	7,6 (5,6 a 11,6)
Combinada dolor y deposiciones	20 (5,1)	49 (12,1)	7 p=0,0004	14,2 (9,2 a 31,3)

\*NNT: número de pacientes necesario a tratar.

El segundo ensayo<sup>5</sup> incluyó 804 pacientes (90% mujeres) y se permitía el rescate con bisacodilo. El objetivo fue también evaluar la eficacia y la seguridad de la linaclotida en el SII-E. Se consideraron las mismas variables de resultado principales (descritas en la tabla 2) 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 4. La variable compuesta de eficacia 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 el 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 4. Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia<sup>5</sup>**

Resultados a las 12 semanas				
Variable	Placebo n=403 (%)	Linaclotida n=401 (%)	Diferencia entre grupos (%)	NNT* (IC95%)
Criterio primario FDA	13,9	33,7	19,8	5,1 (3,9 a 7,1)
Mejoría del dolor abdominal	19,6	38,9	19,3	5,2 (3,9 a 7,6)
Deposiciones espontáneas	5	18	13	7,7 (5,8 a 11,5)
Combinada dolor y deposiciones	3	12,7	9,7	10,3 (7,5 a 16,4)

Resultados a las 26 semanas				
Variable	Placebo n=403 (%)	Linaclotida n=401 (%)	Diferencia entre grupos (%)	NNT* (IC95%)
Criterio primario FDA	13,2	32,4	19,2	5,2 (4,0 a 7,3)
Mejoría del dolor abdominal	17,4	36,9	19,5	5,1 (3,9 a 7,4)
Deposiciones espontáneas	3,5	15,7	12,2	8,2 (6,2 a 12,1)
Combinada dolor y deposiciones	2,5	12	9,5	10,5 (7,7 a 16,8)

\*NNT: número de pacientes necesario a tratar.

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 2 y 5).

**Tabla 5. 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>4,5,8</sup>**

Ensayo Rao <i>et al.</i>				
Variable	Placebo n=395 (%)	Linaclotida n=405 (%)	Diferencia entre grupos (%)	NNT*
FDA primaria 12 semanas	21	33,6	12,6 p<0,0001	8
EMA dolor 12 semanas	41,8	54,8	13 p<0,001	7,6
EMA alivio sintomático 12 semanas	18,5	37,0	18,5 p<0,0001	5,4

Ensayo Chey <i>et al.</i>				
Variable	Placebo n=395 (%)	Linaclotida n=405 (%)	Diferencia entre grupos (%)	NNT*
FDA primaria 12 semanas	13,9	33,7	19,8 p<0,0001	5,1
FDA primaria 26 semanas	13,2	32,4	19,2 p<0,0001	5,2
EMA dolor 12 semanas	38,5	54,1	15,6 p<0,0001	6,4
EMA alivio sintomático 12 semanas	16,6	39,4	22,8 p<0,0001	4,4

\*NNT: número de pacientes necesario a tratar.

Adicionalmente, en el segundo ensayo, 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).

Las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado (tabla 5), oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado.

La tasa de no respondedores a la linaclotida en los estudios principales fue alta (45,5% para el dolor abdominal y el 61,7% para el alivio sintomático)<sup>2</sup>.

## 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 en los ensayos clínicos abandonó el tratamiento debido a la diarrea.

Con respecto al tiempo de evolución de la diarrea, se notificó un tiempo de evolución superior a 28 días en el 52,5% 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.

El porcentaje de pacientes que presentaron algún efecto adverso debido al tratamiento fue similar entre ambos grupos, afectando aproximadamente a la mitad de la muestra. En el primer ensayo<sup>4</sup>, fue de 56,2% para linaclotida vs 53,0% para placebo y, en el segundo ensayo<sup>5</sup>, fue de 65,4% para linaclotina vs 56,6% para placebo.

### Precauciones de uso<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 la 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.

### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Embarazo/Lactancia:** evitar el uso.
- **Población pediátrica (<18 años):** no se debe utilizar. Dado que se tiene constancia de la sobre expresión del receptor de la GC-C en edades tempranas, los niños menores de dos años pueden ser especialmente sensibles a los efectos de linaclotida.
- **Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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.

- No obstante, no se esperan interacciones por tratarse de un medicamento que no se absorbe por vía oral.

### Plan de Gestión de Riesgos<sup>2</sup>

Se describen las actividades de farmacovigilancia de rutina que deben llevarse a cabo, vigilando, entre otras, la diarrea, la incontinencia y la urgencia defecatoria, el potencial uso fuera de indicación y abuso, gastroenteritis vírica y el seguimiento de población de edad avanzada.

## ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármacos comparadores:** 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.**

**Eficacia.** No se dispone de ensayos clínicos comparativos frente a ningún fármaco, ni que comparen la eficacia de la adición de linaclotida frente a las alternativas de tratamiento estándar; únicamente se ha comparado frente a placebo, con lo que no se puede establecer claramente su eficacia.

Tampoco se ha estudiado en pacientes que no responden a los tratamientos estándar.

En los ensayos realizados, el 50% de los pacientes no responden a linaclotida. Se debe monitorizar y discontinuar el tratamiento si no se ha obtenido respuesta terapéutica a las 4 semanas.

Conclusión. **NO CONCLUYENTE.**

**Seguridad.** Los datos disponibles no permiten conocer su seguridad a largo plazo. Se describió la diarrea como la reacción adversa más frecuente (19,8%), prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos (52,5%).

Conclusión. **INFERIOR o NO CONCLUYENTE.**

**Pauta. SIMILAR.**

**Coste. SUPERIOR.**

### COSTE (€/28 DÍAS)



\*Visado inspección. *Lactitol*: financiación selectiva para encefalopatía portosistémica y paraplejía. \*\*Visado de inspección. Financiación selectiva que no incluye el estreñimiento (*Plantago ovata*: financiación selectiva para colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y diverticulosis); \*\*\*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 estas 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>4,5,8</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 Roma III de SII-E 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.

Pese a que no hay ningún medicamento más registrado con la indicación de tratamiento sintomático del SII-E entre moderado y grave en adultos, la finalidad de linaclotida sigue siendo el alivio sintomatológico de la enfermedad, no habiéndose comparado su eficacia y seguridad con ninguno de los fármacos considerados hasta el momento de elección y empleados para este mismo fin. Tampoco se incluyeron específicamente en los ensayos clínicos pacientes con SII-E que no toleraban o en los que estaban contraindicados los laxantes o espasmolíticos<sup>11</sup>.

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 a brotes del síndrome, se podría plantear un uso intermitente de linaclotida.

El segundo tema se refiere a que de los ensayos clínicos realizados no se deducen características que permitan predecir qué pacientes pueden responder a linaclotida y cuales no<sup>9</sup>, si bien, el 50% de los pacientes no responden a linaclotida.

Respecto a su perfil de seguridad, la diarrea es la reacción adversa más frecuente (19,8%), prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos (52,5%). Por ello, se recomienda tener precaución en pacientes en los que la diarrea pueda asociarse a mayor riesgo de deshidratación o alteración del balance electrolítico.

## CONCLUSIONES

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

No hay ningún medicamento registrado con la indicación de tratamiento sintomático del SII-E entre

moderado y grave en adultos. Las alternativas comercializadas son los laxantes formadores de bolo (ispaghula y metilcelulosa) y, cuando estos se muestren ineficaces o no apropiados, los laxantes osmóticos (macrogol y lactitol) y los agentes antiespasmódicos no anticolinérgicos.

No se dispone de estudios de linaclotida frente a laxantes y espasmolíticos. Su eficacia se ha demostrado en dos ensayos clínicos frente a placebo. Los resultados obtenidos con linaclotida ofrecen diferencias significativas frente a placebo en todas las variables sugeridas por la EMA y la FDA: criterio primario de la FDA (respondedor), mejoría del dolor abdominal, deposiciones espontáneas y combinada dolor y deposiciones. Las diferencias objetivas entre linaclotida y placebo en las variables principales de

resultado oscilan entre 12,6% y 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y el ensayo considerado.

El efecto adverso más frecuente asociado a linaclotida fue la diarrea (19,8%), prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos. El 2% de los pacientes experimentó diarrea grave y el 5% abandonó el tratamiento debido a la diarrea.

Pese a que no hay ningún medicamento más registrado con la indicación de tratamiento sintomático del SII-E entre moderado y grave en adultos, la finalidad de linaclotida sigue siendo el alivio sintomatológico de la enfermedad, no habiéndose comparado su eficacia y seguridad con ninguno de los fármacos empleados para este mismo fin.

**FRASE RESUMEN: Debería demostrar su eficacia y seguridad comparada frente a los tratamientos utilizados habitualmente en la terapéutica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento.**

**CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”**



La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Centro de Información de online de Medicamentos de la AEMPS –CIMA. Ficha Técnica de Constella® (linaclotida). Laboratorio Almirall. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado junio 2014]. 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)
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): CONSTELLA (Linaclotide). [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. *Am J Gastroenterol*. 2012 Nov;107(11):1714-24.
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. 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. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>
8. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Forstea 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. Linaclotide en el tratamiento de pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento: análisis de una oportunidad. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:345-54.
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\\_Constellla\\_FINAL\\_May\\_2013.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide_Constellla_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/>

## OTRA LECTURA RECOMENDADA

1. Linaclotide Nº 125. <http://rdtc.nhs.uk/publications/publication-type/new-drug-evaluations>
2. Linaclotide (Constella®). Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. 2013; (Jun) [Internet]. Keele: The University. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
3. The Management of constipation Mereg\_bulletin\_vol21\_no2.
4. 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.
5. Guía Clínica del SII. Fisterra.
6. Linaclotide (Constella®). *Rev. Prescrire* 2014; 34 (369): 486-9.

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

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barrualde-Galdakao. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barakaldo-Sestao. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Tolosaldea. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.