



LUND UNIVERSITY

Linacotide (Constella) vid kronisk förstoppning och irritable bowel syndrome.

En preliminär bedömning. Rapport på uppdrag av Läkemedelsråden.

Ohlsson, Bodil

2012

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Ohlsson, B. (2012). *Linacotide (Constella) vid kronisk förstoppning och irritable bowel syndrome. En preliminär bedömning. Rapport på uppdrag av Läkemedelsråden.* Region Skåne.

Total number of authors:

1

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00



Linaclotide (Constella)

vid kronisk förstoppning och irritable bowel syndrome (IBS)

En preliminär bedömning

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet. Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Linda Staaf) i Region Skåne.

2011-12-09 var rapporten färdig för remiss men pga att remisshanteringen har tagit tid så har rapporten färdigställts först 2012-03-29.

Sammanfattande kommentar

Preliminärt utlåtande, Region Skåne, Terapigrupp Gastroenterologi

Linaclotide är en syntetisk agonist till guanylatcyklas C-receptorn på ytan av tarmepitelcellerna och utövar sin effekt lokalt i tarmen. Aktiveringen av receptorn leder till bildning av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) som startar en signalkaskad resulterande i ökad sekretion till lumen och accelererad transporttid av tarminnehållet, med lindring av förstoppningsbesvär som följd. Förstoppning är ett vanligt problem i samhället, mellan 2-28% av befolkningen i olika studier lider av detta (Talley 2004). Besvären är vanligare bland kvinnor än män, och ökar med åldern. Förstoppning är oftast kombinerad med IBS och innebär att patienterna även har buksmärter (Lonstreth 2006). Orsaken till besvären känner man oftast inte till. Stillasittande, brist på fysisk aktivitet och fiberfattig kost är tänkbara geneser, men oftast finner man ingen förklaring till patienternas besvär. Utredning med röntgen och skopier visar normala fynd. Vid mätning av passagetiden genom magtarmkanalen kan man ibland se att patienterna med förstoppning har förlängsammad passage, men oftast är passagetiden normal. Förstoppning kan vara sekundärt till andra sjukdomar såsom endokrinologiska och neurologiska sjukdomar, eller en läkemedelsbiverkan. Det saknas idag effektiva läkemedel mot svår förstoppning och det behövs ett komplement till bulkmedel och osmotiskt verkande medel, vilka endast hjälper mot lindrig förstoppning. Linaclotide har i både fas II och fas III-studier visat sig ha en signifikant bättre effekt på förstoppning och förstoppningsrelaterade besvär än placebo (Johnston 2010, Lembo 2010, 2011). Enda biverkan som är mer frekvent vid behandling med linaclotide än vid placebo är diarré. Denna biverkan ses främst första veckan och är övergående. Väldigt få patienter behöver avbryta behandlingen på grund av diarrébesvären. Det saknas idag bra läkemedel för svår förstoppning och IBS, varför det föreligger ett stort behov av ett nytt effektivt preparat för denna indikation. Det är ännu okänt vad behandlingen kommer att kosta. Detta är ett observandum eftersom kostnaden för nya läkemedel, där behandling tidigare saknats, kan komma att bli hög.

Övriga 4-läns expertkommentarer

Landstinget i Östergötland, Expertgrupp mage-tarm

Detta läkemedel verkar mycket lovande och expertgruppen håller med om slutsatserna i bedömningsrapporten. Det saknas idag ett bra alternativ för IBS-patienter med svår

förstoppning. Enligt studierna verkar effekten god och det verkar inte vara några säkerhetsproblem eftersom läkemedlet är lokalt verkande i tarmen med liten biologisk tillgänglighet.

Västra Götalandsregionen, Terapigrupp Mage-tarm, terapigruppsordförande Anders Kilander

Terapigruppen Mage-tarm har tagit del av prof Bodil Ohlssons sammanställning och bedömning av studierna av linaclotide. Utöver detta finns en review Roque MV, Camilleri M. Expert Rev. Gastroenterol Hepatol 2011;5:301-309. Terapigruppsordföranden har också kontaktat två lokala experter inom IBS-området.

Vi instämmer i den bedömning som prof B Ohlsson gjort. Huvudintrycket är att detta kan vara ett värdefullt komplement till nuvarande terapiarsenal för patienter med förstoppning. Få biverkningar har uppmärksamats. I dessa studier har preparatet jämförts med placebo och visat tydliga gynnsamma effekter. Linaclotide kan möjligen även ha effekt på buksmärtor och bukobehag hos patienter med IBS och förstoppning. Tyvärr finns inte ännu några publicerade studier där preparatet har jämförts med osmotiska laxativ eller nya 5-HT4-agonister. Hur omfattande användning kan bli beror mycket på vilka resultat som kan uppvisas jämfört med nuvarande behandlingsmöjligheter.

Stockholms Läns Landsting, Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för gastroenterologiska sjukdomar

Linaclotide erbjuder en ny behandlingsprincip och är ett potentiellt värdefullt tillskott vid behandling av funktionellt betingad förstoppning. Preparatet kan förmodas bli dyrt och dess fulla nytta är ännu inte klarlagt och därför kan det knappast bli ett förtahandsval. Först när bulkmedel och osmotiskt verkande preparat visat sig verkningslösa kan Linaclotide komma ifråga och då som ett alternativ till tarmirriterande medel. Linaclotide och tarmirriterande medel har delvis olika biverkningsprofil och därför kan det vara rimligt att kunna välja Linaclotide framför tarmirriterande medel.

Att det finns patienter som inte har någon nytta av dagens läkemedel är välkänt. Det finns dock inga studier som beskriver hur stor denna grupp är. Därför är det svårt att förutse hur många patienter som kan komma ifråga för behandling med Linaclotide.

Värderingen av substansens nytta försvåras av flera förhållanden. De studier som gjorts är korta, som längst endast 12 veckor samtidigt som förstoppning många gånger är ett kroniskt besvär. Det finns inga jämförande studier som jämför Linaclotide med idag etablerade behandlingar som t ex bulkmedel eller osmotiskt verkande preparat. Det råder också oklarheter kring optimal dos, i de studier som gjorts har man två olika regimer med olika doser.

Rapport

Allmänt

Linaclotide (MD-1100) är en 14 aminosyror lång syntetisk peptid som är strukturellt relaterad till guanylinpeptidfamiljen. Läkemedlet ges oralt en gång om dagen. Peptiden utövar sin effekt lokalt i tarmen och binder till och aktiverar guanylatcyklas C-receptorn på ytan av tarmepitelet. Aktivering av guanylatcyklas C resulterar i bildningen av cGMP såväl intracellulärt som extracellulärt (Field 1978, Tien 1994, Seidler 1997). Ökningen av cGMP i tarmepitelcellerna startar en signalkaskad som aktiverar sekretion av klorid och bikarbonat in i tarmlumen, ökar det luminala flödet och accelererar transporttiden av tarminnehållet. Eftersom muskelcellerna saknar cyklas C-receptorn, utövar linaclotide inte sin effekt på dem, utan effekten på förstoppningen är via ökning av sekretion och luminalt flöde. Dessutom

hämmas aktiviteten i smärtnerver, vilket man tror är orsaken till att visceral smärta reduceras (Andresen 2007). Läkemedlet utvecklades från början av Ironwood Pharmaceuticals men är utlicenserat till Almirall i Europa.

Förväntat godkännande

Företaget har skickat in ansökan om godkännande till European Medicines Agency (EMA) i september 2011. Ett godkännande beräknas till fjärde kvartalet 2012.

Kliniskt behov och patientpopulation

Prevalensen IBS i befolkningen är 10-15% (Hungin 2003). Av dessa har ungefär 25% förstoppningsdominerad IBS. Detta innebär att nästan 400 000 personer i Sverige lider av kronisk förstoppning i kombination med IBS. Prevalensen för förstoppning varierar mellan olika studier, men mellan 2-28% av befolkningen anges vara förstoppade (Talley 2004). Ungefär hälften av alla patienter med förstoppning upplever att de inte får tillräckligt god effekt av den behandling de idag får mot sin förstoppning (Johanson 2007). Detta innebär att hälften av alla patienter med förstoppning och IBS i Sverige kan bli aktuella för behandling med linaclotide. Linaclotide kommer dock troligen av ekonomiska skäl att bli andrahandsmedel när andra preparat inte har tillräcklig effekt

Förskrivarkategori

Linaclotide kan skrivas ut av alla läkare eftersom det inte ökar risken för farliga bieffekter, eller är svårreglerat vad gäller dosering. Huvudsakligen kommer det dock att vara distriktsläkare, gastroenterologer och kirurger som kommer att förskriva preparatet, då denna patientgrupp vanligtvis handläggs av dessa specialister.

Rekommenderad behandling idag

Förstahandsvalet idag vid förstoppning är bulkmedel och osmotiskt aktiva medel. Eftersom många patienter inte har någon effekt av dessa medel är behovet av ett nytt medel mot förstoppning stort. Vi kan idag förskriva så kallade tarmirriterande medel såsom bisakodyl, natriumpikosulfat och sennaglykosider. Man har varnat för denna förskrivning för man har trott att det skulle skada tarmmotoriken på sikt, och att det skulle vara beroendeframkallande. De senare antagandena har dock aldrig kunnat verifieras hos människa (Bengtsson & Ohlsson 2004). Dock är man försiktig då vissa patienter har missbrukat dessa preparat. Motilitetsstimulerande medel kan användas, men har dålig dokumentation på förstoppning. Dessutom kan neurologiska biverkningar uppkomma efter långtidsbehandling. Rektala beredningar vid förstoppning har bara effekt för tömningen, och kan inte användas vid förlångsammad passage genom tarmen (Brandt 2005). Det råder ett stort behov av att få registrerat nya effektiva medel mot svår förstoppning då många patienter inte har fullgod effekt av de befintliga läkemedlen som idag finns på marknaden.

Kostnad

Prisuppgift för linaclotide saknas. Läkemedlet är ännu inte godkänt på någon annan marknad så riktpolis saknas och därför är kostnaden svår att uppskatta.

Klinisk effekt

I en första fas IIb-studie undersöktes linaclotide i doserna 75, 150, 300 eller 600 µg under 4 veckor hos 307 patienter. Studien var randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad och inleddes med en 2-veckors period före behandlingsstart. Den primära endpointen var ändringen av avföringsfrekvensen från baslinjen, som utgjorde perioden före behandling, jämfört med behandlingsperioden. Övriga endpoints var daglig uppskattning av

avföringsvanor, symtom från buken och allmänt välbefinnande. Linaclotide visade större effekt än placebo i alla doser ($p < 0.05$) (Lembo 2010).

I en annan fas IIb-studie med 419 inkluderade patienter gav man 75, 150, 300 eller 600 µg linaclotide, samtidigt som man mätte förändringen av antalet kompletta spontana tarmtömningar per vecka under en 12-veckors behandlingsperiod, från en 2-veckors period före behandlingsstart. Även denna studie var randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad. Linaclotide uppnådde bättre effekt än placebo i alla doser ($p < 0.01$). Man mätte också hur många som hade 75% effekt. Definitionen för en 75% effekt var att de 75% av tiden hade >3 kompletta spontana tarmtömningar per vecka och en ökning med >1 jämfört med perioden före behandling. Alla doser utom dosen 150 µg var signifikant mer effektiva än placebo ($p < 0.05-0.01$) (Johnston 2010).

Två olika fas III-studier (Trials 303 och 01) som sammanlagt har undersökt 1276 patienter har genomförts och publicerats (Lembo 2011). Båda studierna var randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade. I båda studierna använde man doserna 145 och 290 µg. Primär endpoint för effekt var tre eller flera kompletta spontana tarmtömningar per vecka, och en ökning av en eller fler tömningar jämfört med tiden före behandlingsstart under åtminstone 9 av studietidens 12 veckor. Primär endpoint uppnåddes hos 21,2% respektive 16,0% i dosen 145 µg, och 19,4% respektive 21,3% av patienterna som använde 290 µg. Detta ska jämföras med 3,3% respektive 6,0% i placebogruppen ($p < 0.01$ för alla jämförelse mellan aktiv behandling och placebo). Sekundära endpoints var effekt på avföringsfrekvens, avföringskonsistens, behov av krystning, buksmärter, uppspändhet och grad av förstoppning. Även gradering av förbättring av förstoppning, tillfredsställelse med behandling och fortsatt behandling uppmättes. Alla sekundära endpoints visade signifikanta förbättringar hos behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen, men det var ingen skillnad mellan de två olika styrkorna av linaclotide.

Se Tabell 1 och Tabell 2 för mer information.

Kliniska observanda

Linaclotide är en stabil molekyl som är pH-oberoende och resistent mot enzymatisk hydrolysis. Djurstudier hos både mus och råttor visade att molekylerna har en mycket låg biotillgänglighet, och att linaclotide ökade sekretionen och passagetiden genom lokal effekt i magtarmkanalen (Bryant 2010, Busby 2010). Eftersom biotillgängligheten är så låg (0,1%), så är den systemiska effekten låg. Den vanligaste biverkan av linaclotide är diarré. I en fas IIb säkerhets- och effektstudie som genomfördes med 4 olika styrkor av preparatet (75, 150, 300 och 600 µg), var diarré den enda biverkan som ökade i förhållande till dos. Alla övriga biverkningar från magtarmkanalen var lika vanliga i placebogruppen, och inga andra biverkningar i form av dehydrering eller elektrolytförändringar förekom. När diarré förekom, debuterade den första behandlingsveckan och upphörde spontant utan intervention. I denna studie kom man fram till att doserna 150 µg och 300 µg var mest optimala för att uppnå en effekt utan för mycket biverkan (Lembo 2010). Inga interaktioner eller kontraindikationer är kända. Diarrén ledde till avbrytande av behandlingen hos 4,7% hos dem som fick styrkan 145 µg och 3,8% hos dem som fick 290 µg. Detta ska jämföras med att 0,5% i placebogruppen också avbröt behandlingen (Lembo 2011).

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Förstoppning är framförallt ett subjektivt lidande för patienterna. Det genererar inte några allvarliga komplikationer. Det kan dock orsaka extra vård dagar efter kirurgi eller om

morfinliknande substanser ordinerats för smärttillstånd. Enstaka patienter har så svåra besvär att man överväger operation med kolektomi, men det är ytterst sällsynt. Ett nytt läkemedel mot förstoppning behövs, men det är framförallt för att minska lidandet och öka välbefinnandet hos patienterna. Förstoppning försämrar livskvaliteten, men det är inte så allvarligt att patienterna behöver sjukskriva sig. Det råder stor brist på effektiva läkemedel mot svår förstoppning, varför linaclotide kommer att utgöra ett välbehövligt komplement till dagens behandling. Eftersom nya läkemedel brukar vara dyra, kommer linaclotide sannolikt inte att förskrivas som förstahandsmedel mot förstoppning på grund av ekonomiska skäl, utan kommer att förskrivas då fibrer och osmotiska läkemedel har otillräcklig effekt.

Andra avslutade och pågående studier

Linaclotide studeras också vid kronisk förstoppning hos vuxna över 18 år och en ansökan om godkännande vid denna indikation är inskickad till FDA i augusti 2011.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Enligt www.clinicaltrials.gov finns RDX5791 och TC-6499-12 i fas II-studier för att behandla förstoppning vid IBS.

Uppföljningsmöjligheter

Några specifika uppföljningsmöjligheter för IBS eller förstoppning finns inte. Det finns inga kvalitetsregister för dessa symtomatiska tillstånd.

När linaclotide är godkänt kommer forskningsdata att kunna följas via Nationella Läkemedelsregistret samt sedvanlig läkemedelsstatistik

Andra marknader

Ansökan om godkännande vid kronisk förstoppning vid IBS i USA är inskickat till FDA i augusti 2011.

Företagets marknadsföring

Företaget kommer sannolikt att lyfta fram att det har en tydlig effekt på förstoppning och förstoppningsrelaterade besvär, utan att ge upphov till så mycket biverkningar. Det saknas specifika läkemedel mot IBS på marknaden, varför även effekten av linaclotide på IBS i form av smärtlindring kommer att lyftas fram.

Författare

Bodil Ohlsson, professor, överläkare, Gastrokliniken, Skånes Universitetssjukhus Malmö

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga uppgivna.

Referenser

Andresen V, Camilleri M, Usciglio IA et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel Function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007;133:761-8.

Bengtsson M, Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulphate. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:433-434.

Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Sachoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100:Suppl 1:S5-S21.

Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Pierce CM, Solinga RM, Tobin JV, Mahajan-Miklos S, Cohen MB, Kurtz CB, Currie MG. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sciences* 2010;86:760-765.

Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Mahajan-Miklos S, Pierce CM, Solinga RM, Sun LJ, Tobin JV, Kurtz CB, Currie MG. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol* 2010;649:328-335.

Field M, Graf LH Jr, Laird WJ, Smith PL. Heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*: in vitro effects on guanylate cyclase activity, cyclic GMP concentration, and ion transport in small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:2800-2804.

Hungin APS, Whortwhell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-650.

Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.

Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139:1877-1886.

Lembo AJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, Jeglinski BI, Johnston JM. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:886-895.

Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, Jeglinski BI, Eng P, Fox SM, Johnston JM. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *NEJM* 2011;365:527-536.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.

Seidler U, Blumenstein I, Kretz A, Viellard-Baron D, Rossmann H, Colledge WH, Evans M, Ratcliff R, Gregor MA. A functional CFTR protein is required for mouse intestinal cAMP-, cGMP- and Ca(2+)-dependent HCO₃-secretion. *J Physiol* 1997;505:411-423.

Tien XY, Brasitus TA, Kaetzel MA, Dedman JR, Nelson DJ. Activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by cGMP in the human colonic cancer cell line, Caco-2. *J Biol Chem* 1994;269:51-54.

Talley NJ. Definitions, epidemiology, and impact of chronic constipation. Rev Gastroenterol Disord 2004;4 Suppl 2:S3-S10.

Tabell 1

		Placebo	L 75µg	L 150µg	L 300µg	L 600µg	
Lembo 2010 n=307	PE Genomsnittlig ökning av antalet SBM per vecka jämfört med baseline	1.5	2.6	3.3	3.6	4.3	P ≤ 0.05 för varje parvis jämförelse mellan linaclotide och placebo.
	Antal patienter som rapporterade en AE	22	21	18	18	24	
	Antal studieavhopp pga AE	2	0	2	2	3	
Johnston 2010 n=419	PE Genomsnittlig ökning av antalet CSBM per vecka jämfört med baseline	1.01	2.90	2.49	3.61	2.68	P ≤ 0.01 för varje parvis jämförelse mellan linaclotide och placebo.
	Antal patienter som rapporterade en AE	25	25	33	34	35	
	Antal studieavhopp pga AE	2	4	6	3	10	

Tabell 2

		Placebo	L 145µg	L 290µg	
Lembo 2011 Trial 303 n=642	PE Andel patienter som hade 3 ≤ CSBM per vecka samt en ökning av en eller flera CSBM per vecka (%)	3.3	21.2	19.4	P ≤ 0.01 för varje parvis jämförelse mellan linaclotide och placebo.
	Genomsnittlig ökning av antalet CSBM per vecka jämfört med baseline	0.5	1.9	2.0	P ≤ 0.001 för varje parvis jämförelse mellan linaclotide och placebo.
Lembo 2011 Trial 01 n=630	PE Andel patienter som hade 3 ≤ CSBM per vecka samt en ökning av en eller flera CSBM per vecka (%)	6.0	16.0	21.3	P ≤ 0.01 för varje parvis jämförelse mellan linaclotide och placebo.
	Genomsnittlig ökning av antalet CSBM per vecka jämfört med baseline	0.6	2.0	2.7	P ≤ 0.001 för varje parvis jämförelse mellan linaclotide och placebo.
Trial 303 + Trial 01 N=1276	Antal patienter som rapporterade en AE	221	260	235	
	Antal studieavhopp pga AE	18	34	31	

L = Linaclotide, PE = Primary Endpoint, SBM = Spontaneous Bowel Movements, AE = Adverse Event. CSBM = Complete Spontaneous Bowel Movements

