

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eluxadolina (Truberzi®) en el tratamiento del Síndrome del Intestino irritable con diarrea

IPT, 61/2019. V1

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2019[†]

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno digestivo caracterizado principalmente por la presencia de dolor o molestia abdominal asociado a cambios en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones.

De acuerdo con los criterios de Roma IV (1), el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana, con dos o más de las siguientes características: a) se asocia a la defecación; b) está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; y c) está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones. Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses y los síntomas tienen que haber comenzado un mínimo de seis meses antes del diagnóstico. El solapamiento del SII con otros trastornos funcionales (como el estreñimiento funcional o la diarrea funcional), otros trastornos funcionales digestivos no intestinales (como la dispepsia funcional o la pirosis funcional) o extradigestivos (como la fibromialgia o la cistitis intersticial) es muy frecuente (2,3).

La prevalencia de SII oscila entre el 5-15%, dependiendo de los criterios empleados para el diagnóstico. La incidencia de SII no es fácil de determinar, ya que a menudo el comienzo de los síntomas se desarrolla de forma insidiosa y el enfermo puede tardar en consultar (4).

El tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) normalmente comienza con recomendaciones de cambios en el estilo de vida y en la dieta. El tratamiento farmacológico es sintomático, loperamida se considera el tratamiento de elección para el SII-D, como segunda opción de tratamiento se utilizan antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de recaptación de serotonina (5,6).

Eluxadolina es el primer medicamento autorizado en Europa para el tratamiento del SII-D, hasta su autorización no había ningún medicamento autorizado para el SII-D.

ELUXADOLINA (TRUBERZI®)

Está indicado en adultos para el tratamiento del SII-D.

La dosis recomendada es 200 mg al día (un comprimido de 100 mg, dos veces al día). En pacientes que no toleran esta dosis (un comprimido de 100 mg, dos veces al día); se puede reducir a 150 mg al día (un comprimido de 75 mg dos veces al día).

En pacientes de edad avanzada, dada la posibilidad de un aumento de la susceptibilidad a sufrir efectos adversos, se puede considerar iniciar el tratamiento con eluxadolina en una dosis de 150 mg diarios.

Si esta dosis se tolera bien pero no resulta suficientemente efectiva, se puede aumentar la dosis a 200 mg diarios.

Se deben evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento de forma periódica en el contexto de la intensidad de los síntomas del paciente (7).

Las presentaciones autorizadas son las correspondientes a 56 comprimidos recubiertos con película.

Farmacología

La eluxadolina es un agonista mixto de los receptores opioides mu (RO μ) y antagonista de los receptores opioides delta (RO δ) de acción local. La eluxadolina es además un agonista de los receptores opioides kappa (RO κ). Tiene una disponibilidad sistémica muy baja cuando se administra por vía oral (se estima que es <2%), debido a una muy baja absorción y al efecto de primer paso. No ejerce ningún efecto mediado por el sistema nervioso central (SNC) detectable al ser administrada a animales por vía oral en dosis efectivas. Además, revierte las respuestas hiperalgésicas en un modelo animal de dolor visceral agudo inducido por colitis.

La actividad farmacodinámica de la eluxadolina se basa de forma predominante en la acción local dentro del tracto gastrointestinal. En pacientes con SII-D, no se identificó ninguna señal de reacciones adversas mediadas por el sistema nervioso central. Estos resultados sugieren que si se usa el medicamento según las instrucciones y en dosis terapéuticas, los pacientes no presentarán efectos significativos del SNC ni reacciones adversas consistentes con una droga de abuso.

Eficacia (8)

Se realizó un estudio fase II de búsqueda de dosis y obtención de datos preliminares de eficacia y seguridad de 3 meses de duración que incluyó 4 dosis de tratamiento activo (rango de 5 mg a 200 mg). Se incluyeron 807 pacientes que cumplían el criterio de Roma III y se definieron unos criterios mínimos para grado de dolor y consistencia de las heces. El Titular decidió incluir la dosis de 100 mg, dos veces al día, en los estudios de fase III así como la dosis de 75 mg, dos veces al día, por motivos de seguridad.

Los estudios fase III (IBS 3001 y IBS 3002) tuvieron un diseño similar entre sí. Ambos utilizaron los mismos criterios de inclusión, métodos de evaluación y variables. La diferencia entre ambos radica en la extensión de seguridad hasta la semana 52 con tratamiento doble ciego y la inclusión de una fase de retirada de 2 semanas de duración para el estudio IBS3001 así como una fase de retirada de 4 semanas de duración tras las 26 semanas de la fase doble ciego de tratamiento para el estudio IBS3002. Los pacientes recibieron dosis de 100 mg o 75 mg, dos veces al día, reclutándose un total de 1282 pacientes para el estudio IBS 3001 y 1146 pacientes para el estudio IBS 3002.

Los pacientes incluidos en los estudios fueron adultos de entre 18 a 80 años y debían cumplir, entre otras, las siguientes características:

- diagnóstico de SII-D de acuerdo a los criterios de Roma III.
- colonoscopia sin signos de alarma (pérdida de peso documentada en un período de 6 meses, síntomas nocturnos, historia familiar de cáncer de colon en primer grado y sangre en heces).
- promedio de puntuaciones para peor dolor abdominal (PDA) >3,0 en una escala de 0 a 10 durante la semana previa a la aleatorización.
- puntuación diaria promedio de consistencia de las heces según la Escala de Heces de Bristol (BSS) $\geq 5,5$ y un mínimo de 5 días con una puntuación BSS ≥ 5 en una escala de 1 a 7 durante la semana anterior a la aleatorización.
- promedio de la puntuación de síntomas globales >2,0 en una escala de 0-4 en la semana previa a la aleatorización.
- No utilización de loperamida como medida de rescate desde 14 días antes de la randomización.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017

La población incluida se considera aceptable, si bien de acuerdo a la guía actual, deberían haberse excluido pacientes con malabsorción de ácidos biliares (MAB).

La variable primaria de eficacia se definió como el porcentaje de respondedores durante 26 semanas según los criterios siguientes, considerando que, para ser respondedor, el paciente debería cumplir ambos criterios cada día, al menos en el 50% de los días registrados.

- Respuesta diaria al dolor: mejoría de $\geq 30\%$ en la puntuación de PDA sobre la puntuación basal (media del peor dolor abdominal diario en la semana previa a la aleatorización).
- Respuesta diaria en consistencia fecal: puntuación BSS < 5 , o bien ausencia de movimiento intestinal acompañado de una mejoría de $\geq 30\%$ en la puntuación de PDA. Para ser evaluado como respondedor, el paciente debería tener al menos registrados 110 días dentro las 26 semanas de estudio.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron la respuesta al dolor abdominal y respuesta en la consistencia de las heces, definidas del mismo modo que en la variable primaria, así como la mejoría en los síntomas globales de SII-D (pacientes que cumplen con el criterio de respondedores, puntuación de 0 a 1, o mejora de la puntuación $\geq 2,0$ puntos.) y respuesta de alivio adecuado (pacientes con respuesta afirmativa a la pregunta semanal de mejora de los síntomas de SII en, al menos, el 50% del periodo del estudio). Se incluyeron otras variables como malestar, distensión (hinchazón) abdominal, frecuencia, incontinencia y urgencia.

Estudio IBS 3001

Las características basales de los pacientes incluidos fueron: mediana de edad 45 años (18-80) e índice de masa corporal (IMC) de 29,80 (16,7-72,3).

Se obtuvieron los siguientes resultados de eficacia a la semana 26 (tabla 1):

Tabla 1: Resultados de eficacia para la variable primaria

Tratamiento	Respondedores (%)	Valor de p
Eludaxolina 75 mg BID (n=427)	23,4 %	0,112
Eluxadolina 100 mg BID (n=426)	29,3 %	<0,001
Placebo BID (n=427)	19%	

Ambas dosis fueron superiores a placebo, si bien tan solo alcanza significancia estadística la dosis de 100 mg.

Se realizaron análisis de sensibilidad adicionales con los datos obtenidos en la variable primaria. Los resultados fueron, en general, en línea con los obtenidos, pero mostraron resultados más inconsistentes para la dosis de 75 mg. Se realizó un análisis de respondedores por intervalos de 4 semanas en los que se observó una diferencia estadísticamente significativa para la dosis de 100 mg en todos los intervalos de tiempo, no así para la dosis de 75 mg (tabla 2).

Los resultados de las variables secundarias se muestran en la tabla 3.

Al evaluar de forma individual, los componentes de la variable principal (dolor abdominal y consistencia de las heces) establecidos como variables secundarias, se observan resultados no satisfactorios para la variable relativa al dolor abdominal si bien los datos de la consistencia de las heces obtienen significancia estadística.

Tabla 2: Análisis de respondedores de la variable compuesta por intervalos de tiempo

Interval Treatment	Number (%)		P value ^a
	Responder	Non-Responder	
Weeks 1-4			
Eluxadolina 75 mg BID (N=427)	86 (20.1)	341 (79.9)	0.002
Eluxadolina 100 mg BID (N=426)	92 (21.6)	334 (78.4)	<0.001
Placebo BID (N=427)	53 (12.4)	374 (87.6)	--
Weeks 5-8			
Eluxadolina 75 mg BID (N=427)	113 (26.5)	314 (73.5)	0.019
Eluxadolina 100 mg BID (N=426)	123 (28.9)	303 (71.1)	0.002
Placebo BID (N=427)	84 (19.7)	343 (80.3)	--
Weeks 9-12			
Eluxadolina 75 mg BID (N=427)	107 (25.1)	320 (74.9)	0.122
Eluxadolina 100 mg BID (N=426)	130 (30.5)	296 (69.5)	<0.001
Placebo BID (N=427)	88 (20.6)	339 (79.4)	--
Weeks 13-16			
Eluxadolina 75 mg BID (N=427)	100 (23.4)	327 (76.6)	0.322
Eluxadolina 100 mg BID (N=426)	127 (29.8)	299 (70.2)	0.002
Placebo BID (N=427)	88 (20.6)	339 (79.4)	--
Weeks 17-20			
Eluxadolina 75 mg BID (N=427)	119 (27.9)	308 (72.1)	0.011
Eluxadolina 100 mg BID (N=426)	128 (30.0)	298 (70.0)	0.001
Placebo BID (N=427)	87 (20.4)	340 (79.6)	--
Weeks 21-24			
Eluxadolina 75 mg BID (N=427)	116 (27.2)	311 (72.8)	0.025
Eluxadolina 100 mg BID (N=426)	124 (29.1)	302 (70.9)	0.004
Placebo BID (N=427)	88 (20.6)	339 (79.4)	--

Tabla 3: Resultados de eficacia para las variables secundarias

	Eluxadolina 100 mg BID	Eludaxolina 75 mg BID	Placebo BID
Respuesta dolor abdominal			
Respondedores	47%	45%	43%
Valor p	0,355	0,852	
Respuesta de BSS < 5			
Respondedores	34%	28%	24%
Valor p	0,001	0,186	
Respuesta síntomas globales			
Respondedores	34,7%	35,1%	28,8%
Valor p	0,063	0,048	

Estudio IBS 3002

Las características basales de los pacientes incluidos fueron: mediana de edad 45,5 años (18-77) y mediana de IMC de 29,05 (14,8-69,6).

Los resultados obtenidos con la variable primaria se muestran a continuación (tabla 4).

A diferencia del estudio anterior, ambas dosis son superiores a placebo y estadísticamente significativas.

Del mismo modo que en el estudio anterior se realizaron análisis de sensibilidad adicionales con los datos obtenidos en la variable primaria. A diferencia de los resultados previos y en relación al

análisis de respondedores por intervalos los resultados fueron consistentes y significantes para ambas dosis (tabla 5).

Tabla 4: Resultados de eficacia para la variable primaria

Tratamiento	Respondedores (%)	Valor de p
Eludaxolina 75 mg BID (n=381)	30,4%	0,001
Eludaxolina 100 mg BID (n=382)	32,7%	<0,001
Placebo BID (n=382)	20,2%	

Tabla 5: Análisis de respondedores de la variable compuesta por intervalos de tiempo

Interval Treatment	Number (%)		P value ^a
	Responder	Non-Responder	
Weeks 1-4			
Eluxadolina 75 mg BID (N=381)	94 (24.7)	287 (75.3)	<0.001
Eluxadolina 100 mg BID (N=382)	98 (25.7)	284 (74.3)	<0.001
Placebo BID (N=382)	43 (11.3)	339 (88.7)	--
Weeks 5-8			
Eluxadolina 75 mg BID (N=381)	119 (31.2)	262 (68.8)	<0.001
Eluxadolina 100 mg BID (N=382)	127 (33.2)	255 (66.8)	<0.001
Placebo BID (N=382)	70 (18.3)	312 (81.7)	--
Weeks 9-12			
Eluxadolina 75 mg BID (N=381)	123 (32.3)	258 (67.7)	<0.001
Eluxadolina 100 mg BID (N=382)	122 (31.9)	260 (68.1)	<0.001
Placebo BID (N=382)	78 (20.4)	304 (79.6)	--
Weeks 13-16			
Eluxadolina 75 mg BID (N=381)	119 (31.2)	262 (68.8)	<0.001
Eluxadolina 100 mg BID (N=382)	134 (35.1)	248 (64.9)	<0.001
Placebo BID (N=382)	79 (20.7)	303 (79.3)	--
Weeks 17-20			
Eluxadolina 75 mg BID (N=381)	121 (31.8)	260 (68.2)	0.002
Eluxadolina 100 mg BID (N=382)	122 (31.9)	260 (68.1)	0.001
Placebo BID (N=382)	83 (21.7)	299 (78.3)	--
Weeks 21-24			
Eluxadolina 75 mg BID (N=381)	110 (28.9)	271 (71.1)	0.011
Eluxadolina 100 mg BID (N=382)	125 (32.7)	257 (67.3)	<0.001
Placebo BID (N=382)	80 (20.9)	302 (79.1)	--

Los resultados de las variables secundarias se muestran en la tabla 6.

Al igual que en el estudio IBS 3001 se observan resultados no favorables con respecto a la variable de dolor abdominal si bien la mejoría en la consistencia de las heces es estadísticamente significativas.

Este estudio incluyó una fase de retirada de 4 semanas de duración y evaluación de las variables hasta la semana 30. Si bien el informe no describe claramente el desarrollo de las variables se incluye una descripción y una gráfica (gráfica 1) del dolor abdominal y consistencia de las heces tras la retirada del medicamento. Las puntuaciones de dolor abdominal, tanto para el grupo de eluxadolina como para el de placebo, continúan relativamente estables o incluso disminuyen durante la fase de retirada. Sin embargo, la consistencia de las heces se mantuvo en el grupo placebo, mientras que en el grupo de

eluxadolina se observó un lento y gradual empeoramiento de las mismas. La regresión para este último grupo no es brusca y las puntuaciones se mantienen por debajo de los niveles basales. En resumen, estos datos indican que no existe efecto rebote o empeoramiento del dolor abdominal o de la diarrea.

Tabla 6: Resultados de eficacia para las variables secundarias

	Eluxadolina 100 mg BID	Eluxadolina 75 mg BID	Placebo BID
Respuesta dolor abdominal			
Respondedores	50%	48%	45%
Valor p	0,148	0,448	
Respuesta de BSS<5			
Respondedores	40%	34%	24%
Valor p	<0,001	<0,001	
Respuesta alivio adecuado			
Respondedores	53,7%	52,8%	43,7%
Valor p	0,006	0,013	
Respuesta síntomas globales			
Respondedores	43,2%	45,1%	34,3%
Valor p	0,012	0,002	

Se realizaron análisis por subgrupos con los distintos resultados obtenidos en los ensayos. No se observaron diferencias, al menos en el grupo con la dosis alta, en los análisis por sexo, IMC, raza, características basales del grado de dolor, características de las molestias de SII-D y colecistectomía.

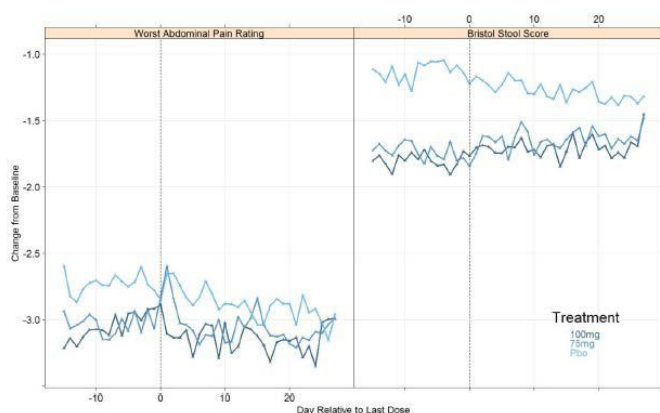
Teniendo en cuenta los resultados de eficacia (junto con datos de seguridad), la dosis estándar de tratamiento es la de 100mg, utilizándose la dosis de 75mg en pacientes \geq 65 años y pacientes con problemas de tolerabilidad con el régimen posológico estándar.

Un análisis post hoc mostró que los pacientes con respuesta el primer mes presentaban mucha mayor probabilidad de respuesta a las 26 semanas (70,7% con eluxadolina 100 mg y 73,9% con 75 mg). Sin embargo, dado que los resultados se presentan también con placebo (66,3%), éste no parece un método específico adecuado para seleccionar a los pacientes respondedores; más bien se limita a detectar pacientes con una afección más leve. (9)

Para la población con colecistectomía se observó una marcada reducción en la eficacia para la dosis de 75 mg.

Los resultados de las evaluaciones de otros síntomas, como distensión (hinchazón) abdominal, frecuencia, incontinencia y urgencia se basaron en evaluaciones numéricas de escalas de gravedad. Los resultados agrupados muestran mejoras estadísticamente significativas.

Gráfica 1: Cambios en las puntuaciones de dolor diario abdominal y consistencia de las heces tras abandono de tratamiento



Seguridad (8)

Durante el desarrollo clínico del medicamento se han incluido un total de 3608 pacientes, de los cuales 3235 se incluyeron en estudios de fase II ó III. La exposición media al medicamento fue de 180 días. De los 1282 pacientes aleatorizados en el estudio 3001, 783 lo completaron por lo tanto este número de pacientes fueron tratados durante un año.

La incidencia de reacciones adversas (RA), durante las fases II y III, fue de 55,7 % y 60,2% para las dosis de 100 mg y 75 mg, respectivamente, y de 54,7% para placebo. La mayoría de las RA tuvieron lugar al inicio del tratamiento, fundamentalmente en los primeros 3 meses, disminuyendo a lo largo del tiempo.

La mayor parte de las RA se dan a nivel gastrointestinal, seguida de infecciones e infestaciones así como trastornos en el sistema nervioso. Las RA observadas con mayor frecuencia fueron: náuseas y estreñimiento (alrededor de un 7-8%), dolor abdominal y vómitos (ambos alrededor del 4%) así como infecciones del tracto respiratorio superior y cefalea. También se ha observado un incremento de transaminasas (ALT).

La ficha técnica también incluye como RA observadas el espasmo del esfínter de Oddi, pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, erupción cutánea y mareo.

En relación a las RA graves, se identificaron un total de 141 que tuvieron lugar en 107 pacientes (3,3%), siendo la pancreatitis aquella comunicada con mayor incidencia.

La evaluación de las pruebas de laboratorio se consideran sin relevancia con la excepción del aumento de ALT que en la mayoría de los casos estaba asociado a espasmos del esfínter de Oddi y/o pacientes con colecistectomía. No se observaron casos de aumento concomitante de ALT y bilirrubina, indicando que el aumento de ALT estaba asociado a eventos biliares y no a problemas de hepatotoxicidad.

El Titular identificó RA potenciales de especial interés que fueron analizadas en mayor profundidad e incluyeron estreñimiento, espasmo del esfínter de Oddi (incluyendo pancreatitis y reacciones biliares) caídas, síncope, accidentes de tráfico, reacciones cardíacas y dolor torácico. También se realizaron análisis de subgrupos por edad (corte en 65 años), raza, masa corporal, historial de síntomas de SII (wax/vane vs continuo), colecistectomía, historial clínico de ERGE o depresión e insuficiencia hepática o renal.

Los resultados de estos análisis de subgrupos mostraron una mayor frecuencia de RA en mujeres, la mayoría relativas a estreñimiento. También se observó una mayor frecuencia en mayores

de 65 sugiriendo una relación dosis respuesta en cuanto a RA graves, RA que provocaron discontinuación del tratamiento, y RA, graves o no, del sistema gastrointestinal. En este grupo de edad las RA con la dosis de 100 mg fueron más numerosas que con la dosis de 75 mg.

Para el resto de subgrupos no parece existir diferencias en el perfil de seguridad.

El factor más importante en la aparición de RAs fue la colecistectomía que dio lugar a un incremento de aparición de RAs graves y RAs que dieron lugar al abandono del tratamiento.

Los casos de pancreatitis independientes a aquellos relacionados con espasmos del esfínter de Oddi, están relacionados con el abuso de alcohol.

De acuerdo a los datos de PK/PD el medicamento no afecta al Sistema Nervioso Central de forma clínicamente relevante, pero al haberse detectado entre los efectos adversos en el grupo de tratamiento mareo y somnolencia se incluye una advertencia y la recomendación del seguimiento de los pacientes en este sentido.

Durante la evaluación se decidió contraindicar el medicamento en pacientes sin vesícula biliar debido a la reducida tasa de eficacia en estos pacientes, así como el hallazgo de que era un factor importante en el número y frecuencia de efectos adversos.

Del mismo modo se considera que el riesgo de sufrir pancreatitis aguda en personas con alcoholismo o abuso de alcohol es mayor que el beneficio potencial del medicamento por lo que se incluye esta población como población contraindicada.

En marzo de 2017 la FDA emite una nota informativa restringiendo el uso de eluxadolina (Viberzi) en pacientes sin vesícula biliar debido al riesgo incrementado de pancreatitis.10

En el periodo de extensión del estudio IBS 3002 no detectaron efectos de retirada o rebote.

DISCUSIÓN

El diseño de los estudios así como los criterios de inclusión/exclusión se consideran adecuados si bien, de acuerdo a los conocimientos actuales, se deberían haber diagnosticado y excluido aquellos pacientes con malabsorción de ácidos biliares, ya que estos pacientes requieren de otro tipo de tratamiento. Se considera que un tercio de los pacientes diagnosticados de SII-D tienen malabsorción de ácidos biliares, patología que provoca diarrea acuosa (11). Este hecho se considera un punto importante a tener en cuenta, especialmente tras observarse la reducida eficacia observada en los pacientes sin vesícula biliar (factor de riesgo de MAB). Se recomienda la realización de estudios para evaluar este aspecto.

En ambos ensayos la dosis de 100 mg cumplió con la variable primaria establecida mientras que la dosis de 75 mg solo obtuvo el objetivo en uno de los dos estudios. Teniendo en cuenta ambos estudios la tasa de respuesta de la dosis de 100 mg fue de aproximadamente un 11,5% más alta que placebo, mientras que la diferencia fue de aproximadamente un 5% para la dosis más baja.

Se consideró conveniente la autorización de la dosis de 75 mg para pacientes ≥ 65 años y para aquellos con problemas de tolerabilidad con el régimen posológico estándar. Si bien no se dispone de datos de eficacia de la dosis baja en pacientes con problemas de tolerabilidad a la dosis de 100 mg, los datos de seguridad muestran que la frecuencia de los efectos adversos graves es inferior en el grupo tratado con 75 mg.

En relación a los grupos de edad, de entre los pacientes incluidos en los estudios aquellos pacientes ≥ 65 años representan tan solo un 7%, y el porcentaje de aquellos ≥ 75 o 85 años es marginal. Por lo tanto, la eficacia y seguridad de medicamento en población mayor de

80 años es desconocida, más aún teniendo en cuenta la falta de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

Al analizar de forma individual los componentes de la variable primaria, dolor abdominal y consistencia de las heces, se observan resultados no satisfactorios en la evaluación del dolor siendo ligeramente superior a placebo y sin alcanzar significancia estadística, si bien existen diferencias estadísticamente significativas para la dosis alta en cuanto a la consistencia de las heces.

En los análisis conjuntos se observaron resultados estadísticamente significativos tanto para la respuesta de síntomas globales (7% de diferencia con placebo para la dosis alta), como para la respuesta al alivio adecuado (10% de diferencia con placebo para la dosis de 100 mg y 8-9% para la dosis de 75 mg).

El perfil de seguridad se caracteriza fundamentalmente por reacciones de tipo gastrointestinal.

Si bien eluxadolina es el primer medicamento que ha obtenido la indicación en SII-D en base a un desarrollo clínico completo, las guías clínicas recogen distintos tratamientos para los síntomas de esta patología, como antidiarreicos, antiespasmódicos o antidepresivos.

En base a los monocomponentes de la variable primaria de eficacia estudiados para eluxadolina cabría destacar los siguientes medicamentos para los síntomas de la diarrea y dolor abdominal.

En relación al dolor abdominal las guías recogen el uso de espasmolíticos, medicamentos autorizados hace varias décadas, sin un desarrollo clínico acorde con los estándares actuales pero que por sus características farmacodinámicas, antiespasmódicos que actúa directamente sobre el músculo liso gastrointestinal, parecen tener efecto sobre el dolor o calambres abdominales.

Con respecto a la diarrea el tratamiento sintomático actual reconocido en las distintas guías clínicas para los síntomas de diarrea es la loperamida. Una revisión sistemática incluyó dos ensayos con loperamida, de baja calidad metodológica (estudios antiguos, con poblaciones muy pequeñas) en pacientes con SII-D donde se concluye la eficacia en el tratamiento de la diarrea, sin observarse diferencias significativas frente a placebo en la sintomatología global del SII, el dolor o la distensión abdominal (12). Si bien estos datos podrían indicar mejores resultados para eluxadolina, teniendo en cuenta las diferencias entre los estudios de ambos medicamentos, resulta imposible realizar una comparación entre ambos fármacos. Debe tenerse en cuenta también que la magnitud del efecto del tratamiento con eluxadolina se considera modesta, siendo la diferencia frente a placebo de la dosis más alta del 11,5% en la variable principal. Tampoco obtuvo resultados positivos en el componente de dolor.

Por otra parte, los estudios con eluxadolina incluyeron una subpoblación de pacientes refractarios a loperamida para los que parece que se observó la misma eficacia que para la población general, por lo que este subgrupo de pacientes podría beneficiarse particularmente de este medicamento.

CONCLUSIÓN

Eluxadolina a la dosis de 100 mg obtuvo resultados favorables en la variable primaria compuesta de dolor abdominal y consistencia fecal. El beneficio obtenido en ensayos clínicos frente a placebo (con una diferencia de un 11,5% de respondedores teniendo en cuenta los dos estudios pivotaes) presenta una relevancia que puede considerarse muy modesta o incluso marginal en el control de estos pacientes.

Eluxadolina es el primer medicamento en obtener la indicación para el tratamiento de SII-D en la Unión Europea. La eficacia se ha estudiado en pacientes con diagnóstico de SII-D de acuerdo a los criterios de Roma III, incluyendo colonoscopia sin signos de alarma, dolor abdominal importante e importante afectación continuada de la compactación fecal. En consecuencia, el empleo de eluxadolina

necesita un diagnóstico diferencial preciso, que debe ser llevado a cabo por facultativos con experiencia en el manejo de esta patología.

Las reacciones adversas son fundamentalmente de tipo gastrointestinal, tal y como sería de esperar por la farmacología del medicamento, y manejables a nivel clínico. Las poblaciones de riesgo identificadas han sido excluidas. Debe tenerse especial precaución con el riesgo aumentado de pancreatitis y de espasmo de esfínter de Oddi.

En relación al posicionamiento, debe tenerse en cuenta que al analizar la variable principal de eficacia de eluxadolina según sus monocomponentes, no se observaron resultados estadística ni clínicamente significativos en el dolor abdominal, lo que centra la comparación de este medicamento con los posibles competidores en terapéutica a fármacos que tengan un efecto sobre la consistencia de las heces. En este escenario, y desde el punto de vista del balance beneficio/riesgo, eluxadolina podría considerarse una opción al mismo nivel que tratamientos ya disponibles, como loperamida.

Por una parte, loperamida es un medicamento que no se encuentra financiado en España y con evidencia limitada. Sin embargo, cuenta con una amplia experiencia de uso y representa el estándar de tratamiento para la diarrea asociada al SII, por lo que de menara general y desde un punto de vista clínico, resulta difícil encontrar un perfil de pacientes donde eluxadolina pudiera representar una ventaja relevante.

Los pacientes refractarios a loperamida, representan una población con falta de alternativas terapéuticas. En caso de considerar eluxadolina en este escenario, deberá ser en pacientes con una afección grave y sostenida relacionada fundamentalmente con la falta de consistencia de las heces y se deberá evaluar la eficacia del tratamiento y suspender el fármaco si no se alcanza respuesta satisfactoria. Sin embargo, teniendo en cuenta la pequeña magnitud del efecto observado y su carencia de efecto sobre del dolor abdominal, el lugar en terapéutica de este fármaco presenta importantes incertidumbres.

Debido al riesgo aumentado de pancreatitis y de espasmo de esfínter de Oddi, el tratamiento con eluxadolina debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el diagnóstico y manejo de trastornos gastrointestinales.

El beneficio de eluxadolina no se ha establecido más allá de los seis meses y su suspensión pasado este tiempo no presenta efecto rebote, por lo que sería adecuado limitar el tratamiento a ese período.

CONSIDERACIONES FINALES

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Truberzi® (eluxadolina).

REFERENCIAS

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407
2. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: A striking feature with clinical implications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004;20(10):1195-203. PMID: 15569123. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02250.x
3. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, et al. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology* 2007;102(12):2767-76. PMID: 17900326. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01540.x



4. Fermín Mearin, Miguel A. Montoro Síndrome de intestino irritable. Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica, 2012.
5. NICE. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. CG61. 2008. (Updated: April 2017).
6. NICE. Single Technology Appraisal: Eluxadoline for treating irritable bowel syndrome with diarrhoea. August 2017.
7. FT-Ficha Técnica de Truberzi®. 2016.
8. EMA. EPAR Truberzi®: eluxadolina. EMEA/H/C/004098/0000. 2016.
9. Chey WD, Dove LS, Andrae DA, Covington PS. Early response predicts a sustained response to eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhoea in two Phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 May;45(10):1319-1328. doi: 10.1111/apt.14031.
10. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of serious pancreatitis with irritable bowel drug Viberzi (eluxadoline) in patients without a gallbladder. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm546154>.
11. Shin A et al: Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1270-1275.
12. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (11): S7-26.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación Española de Afectados de Síndrome de Intestino Irritable han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.