



**ACMTS**

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

**Septembre 2015**

<b>Médicament</b>	linaclotide (Constella)
<b>Indication</b>	Le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez l'adulte
<b>Demande d'inscription</b>	Le traitement du SCI-C chez l'adulte
<b>Fabricant(s)</b>	Actavis Specialty Pharmaceuticals Co.

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## SOMMAIRE

### Introduction

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est une affection courante du tractus gastro-intestinal caractérisée par la douleur abdominale et l'altération des habitudes intestinales, plus précisément de la fréquence et de la consistance des selles. Les personnes affligées du SCI sont aux prises avec de la constipation (SCI-C), avec de la diarrhée (SCI-D) ou avec les deux (forme mixte) (SCI-M). Les critères diagnostiques stricts sont la douleur ou la gêne abdominale récurrente présente trois jours dans le mois au cours des trois derniers mois, accompagnée de deux des symptômes que voici : amélioration à la défécation, modification de la fréquence des selles, modification de l'apparence des selles. Le SCI-D s'entend de la présence de selles liquides au moins le quart du temps et de la présence de selles dures ou grumeleuses moins du quart du temps, tandis que le SCI-C s'entend de l'inverse : selles dures ou grumeleuses le quart du temps ou plus et selles liquides moins du quart du temps<sup>1,2</sup>.

La prise en charge initiale, lorsque les symptômes sont légers ou modérés, passe par des modifications du régime alimentaire comme l'élimination des aliments causant de la flatulence, la détection de l'intolérance au lactose ou d'allergies alimentaires, le cas échéant, le bannissement du gluten et des aliments renfermant des hydrates de carbone fermentescibles et des polyalcools. L'augmentation de l'apport en fibres, notamment sous la forme de psyllium, compte parmi les interventions qui procurent un soulagement symptomatique, quoique cette mesure soit considérée comme une recommandation de faible poids par l'American College of Gastroenterology (ACG)<sup>2</sup>. Les fibres insolubles peuvent accentuer les symptômes, dont le ballonnement. L'utilisation d'un antispasmodique fait également l'objet d'une recommandation de faible poids de l'ACG, au même titre que l'utilisation d'un antidépresseur. Pour ce qui est de l'antispasmodique, les effets indésirables anticholinergiques en limitent l'usage, et la qualité des preuves est faible parce qu'elles proviennent notamment d'essais cliniques qui remontent à un certain temps. Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les tricycliques sont les antidépresseurs recommandés; cependant, leurs effets indésirables en limitent également l'usage et, à cet égard, l'ACG mentionne l'effet constipant des tricycliques<sup>1,2</sup>.

Le linaclotide est un agoniste de la guanylate cyclase de type C (GC-C); le médicament est administré par la voie orale. L'activation de la GC-C provoque une augmentation de la concentration de guanosine monophosphate cyclique (GMPc); cette élévation de la GMPc stimule la sécrétion de chlorure et de bicarbonate dans la lumière intestinale par l'activation du canal ionique du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (protéine CFTR), ce qui favorise le péristaltisme et accélère le transit gastro-intestinal. En outre, le linaclotide, par l'élévation de la concentration de GMPc, réduirait la douleur intestinale en inhibant la conduction nerveuse<sup>3</sup>.

Le linaclotide est indiqué dans le traitement du SCI-C chez l'adulte; sa posologie est de 290 µg une fois par jour.

Indication à l'étude
Le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez l'adulte
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Le traitement du SCI-C chez l'adulte

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du linaclotide dans le traitement du SCI-C chez l'adulte.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Deux essais cliniques pivots de phase 3, comparatifs, randomisés (ECR), multicentriques, parrainés par le fabricant et à double insu, les études MD-31 et 302, satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique. Les deux études se déroulent en Amérique du Nord, notamment au Canada pour l'étude MD-31. Dans chacune des études, environ 800 personnes atteintes du SCI-C présentant de la douleur abdominale et des symptômes intestinaux sont réparties de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du linaclotide et du placebo; l'on ne dit pas si la randomisation était stratifiée. La durée de la période de traitement comparatif avec placebo n'est pas la même dans les deux études : 12 semaines dans l'étude MD-31 et 26 semaines dans l'étude 302. Mais, les deux études évaluent les principaux paramètres d'intérêt au terme de 12 semaines; elles ont choisi les mêmes quatre principaux paramètres d'intérêt et elles évaluent la réponse sur chacun de ces plans toutes les semaines. L'un des paramètres est axé sur la proportion de patients dont la douleur abdominale s'atténue dans une mesure bien précise, alors qu'un autre est centré sur l'atténuation des symptômes intestinaux en déterminant la proportion de patients qui ont trois selles spontanées complètes (SSC) ou plus et une augmentation minimale d'une SSC par rapport au début de l'étude (SSC 3+1) chaque semaine. Pour chacun des paramètres, le patient qui répond au traitement est celui qui chez qui l'on note SSC 3+1 chaque semaine pendant 9 semaines sur 12 (SSC 3+1 9/12). Les deux autres principaux paramètres d'intérêt sont des paramètres mixtes alliant douleur abdominale et symptômes intestinaux (constipation), soit la proportion de patients présentant une réponse mixte (diminution de la douleur abdominale et SSC 3+1) chaque semaine pendant 9 semaines sur 12 (DAC 3+1 9/12) et la proportion de patients présentant une réponse abdominale et une augmentation d'une SSC par rapport à la valeur initiale chaque semaine pendant 6 semaines sur 12 (DAC +1 6/12). Ce dernier étant un paramètre d'intérêt recommandé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

Certains aspects sont à souligner pour leur importance dans l'évaluation. D'abord, le taux d'abandons relativement élevé dans les deux études, et le taux d'abandons plus élevé dans le groupe du linaclotide que dans le groupe du placebo (23 % contre 16 %) dans l'étude MD-31. Le taux d'abandons élevé et la différence entre le médicament et le placebo sur ce plan peuvent avoir influé sur l'analyse qui repose essentiellement sur l'évaluation hebdomadaire des SSC et de la douleur abdominale afin de déterminer la réponse globale. En outre, le plus grand nombre de patients aux prises avec de la diarrhée dans les groupes du linaclotide peut avoir compromis le déroulement à l'insu de l'étude parce que les patients ont sans doute pensé que c'était le médicament à l'étude qui causait cet effet indésirable. Les principaux facteurs qui limitent la validité externe sont l'absence de comparateur de référence et le fait que la qualité de vie, aspect clé de l'efficacité dans le SCI-C, n'est évaluée qu'à titre exploratoire et ne fait pas l'objet des analyses statistiques effectuées selon une certaine hiérarchie afin de tenir compte de la multiplicité des comparaisons. L'on ne sait pas de quelle manière les chercheurs ont tenu compte des patients perdus de vue au suivi dans le traitement des données et, selon la manière, cela peut avoir une influence sur la détermination du taux de réponse. Le faible nombre de patients prenant d'autres médicaments agissant sur l'évolution de la maladie laisse entrevoir que pour beaucoup le traitement de fond n'était pas optimal avant le traitement par le linaclotide. Les participants des deux études sont triés sur le volet en fonction de critères de recrutement stricts, ce qui restreint la possibilité d'appliquer les résultats des études aux patients atteints du SCI-C en général.

### Effacité

Les taux de réponse mesurée en fonction des principaux paramètres d'intérêt sont bas dans les deux études. Dans l'étude MD-31, le taux de réponse SSC 3+1 9/12 est de 20 % dans le groupe du linaclotide et de 6 % dans le groupe du placebo; la différence entre les groupes est statistiquement significative (rapport de cotes de 3,7; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,3 à 5,9;  $P < 0,0001$ ). Dans l'étude 302, la proportion de patients présentant une réponse SSC 3+1 9/12 est de 18 % dans le groupe du linaclotide et de 5 % dans le groupe du placebo et, encore là, la différence entre les groupes est statistiquement significative (rapport de cotes de 4,2; IC à 95 % de 2,5 à 7,0;  $P < 0,0001$ ).

Les études font état du nombre hebdomadaire moyen de SSC, et il y a une augmentation de la moyenne hebdomadaire par les moindres carrés ( $\pm$  erreur type [ET]) des SSC dans le groupe du linaclotide ( $2,27 \pm 0,13$ ) et dans le groupe du placebo ( $0,71 \pm 0,13$ ) de l'étude MD-31; la différence moyenne par les moindres carrés (DM MC) entre les groupes est de 1,57 (1,24 à 1,90),  $P < 0,0001$ . Dans l'étude 302, la hausse de la moyenne hebdomadaire par les moindres carrés des SSC est de 2,24 (0,12) dans le groupe du linaclotide et de 0,70 (0,12) dans le groupe du placebo; la DM MC entre les groupes est ici aussi statistiquement significative (1,54 [1,23 à 1,85],  $P < 0,0001$ ). Ces différences revêtent une importance clinique d'après l'écart minimal d'importance clinique dans le SCI-C qui est de 1,3 à 1,5.

Dans l'étude MD-31, le taux de selles spontanées (SS) hebdomadaires augmente par rapport à la valeur initiale dans le groupe du linaclotide (moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET de  $3,90 \pm 0,18$ ) et dans le groupe du placebo ( $1,13 \pm 0,18$ ), et la différence entre les groupes est statistiquement significative (DM MC de 2,77; IC à 95 % de 2,32 à 3,22;  $P < 0,0001$ ). Dans l'étude 302, il y a également une hausse du taux de SS hebdomadaires dans les groupes du linaclotide (moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET de  $4,02 \pm 0,18$ ) et du placebo ( $1,31 \pm 0,18$ ), et la différence entre les groupes est statistiquement significative (DM MC de 2,70; IC à 95 % de 2,26 à 3,15;  $P < 0,0001$ ). Sachant que l'écart minimal d'importance clinique en ce qui a trait aux SS est de 1,9, les différences revêtent une importance clinique.

Le patient qui présente une réponse du point de vue de la douleur abdominale est celui dont la douleur diminue dans une proportion égale ou supérieure à 30 % chaque semaine pendant 9 des 12 semaines de l'étude. Dans l'étude MD-31, 34 % des patients du groupe du linaclotide et 27 % des patients du groupe du placebo manifestent une telle réponse, et la différence entre les groupes est statistiquement significative (rapport de cotes de 1,4; IC à 95 % de 1,0 à 1,9;  $P = 0,0262$ ). Dans l'étude 302, la proportion de patients présentant une réponse dans les groupes du linaclotide et du placebo est respectivement de 39 % et de 20 %, et la différence entre les groupes est elle aussi statistiquement significative (rapport de cotes de 2,6; IC à 95 % de 1,9 à 3,6;  $P < 0,0001$ ). L'évolution de la douleur abdominale s'exprime en outre par la variation moyenne de la note hebdomadaire au terme de 12 semaines, par rapport à la valeur initiale; la variation moyenne par les moindres carrés (ET) dans les groupes du linaclotide et du placebo de l'étude MD-31 est respectivement de  $-1,87$  (0,09) et de  $-1,13$  (0,09), et la DM MC entre les groupes est de  $-0,74$  (IC à 95 % de  $-0,98$  à  $-0,50$ ),  $P < 0,0001$ . Dans l'étude 302, la variation moyenne par les moindres carrés (ET) dans les groupes du linaclotide et du placebo est respectivement de  $-1,85$  (0,09) et de  $-1,07$  (0,09), et la DM MC entre les groupes est de  $-0,78$  (IC à 95 % de  $-1,02$  à  $-0,55$ ),  $P < 0,0001$ .

Les deux études examinent également la gêne abdominale. Au terme de 12 semaines, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET de la note hebdomadaire de gêne abdominale dans les groupes du linaclotide et du placebo de l'étude MD-31 est respectivement de  $-1,95 \pm 0,10$  et de  $-1,21 \pm 0,10$ , et la différence sur ce plan est statistiquement significative : DM MC de  $-0,74$  (IC à 95 % de  $-0,99$  à  $-0,49$ ),

$P < 0,0001$ . Dans l'étude 302, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET par rapport à la valeur initiale dans les groupes du linaclotide et du placebo est respectivement de  $-1,94 \pm 0,00$  et de  $-1,10 \pm 0,09$ , et la différence entre les groupes est statistiquement significative : DM MC de  $-0,84$  (IC à 95 % de  $-1,07$  à  $-0,60$ ),  $P < 0,0001$ .

Les deux études évaluent le ballonnement. Au terme de 12 semaines, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET de la note hebdomadaire de ballonnement abdominal, par rapport à la valeur initiale, dans les groupes du linaclotide et du placebo de l'étude MD-31 est respectivement de  $-1,94 \pm 0,10$  et de  $-1,10 \pm 0,10$ , et la différence entre les groupes est statistiquement significative comme l'illustre la DM MC de  $-0,84$  (IC à 95 % de  $-1,10$  à  $-0,59$ ),  $P < 0,0001$ . Dans l'étude 302, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET est de  $-1,91 \pm 0,09$  dans le groupe du linaclotide et de  $-1,03 \pm 0,10$  dans le groupe du placebo, et la différence entre les groupes est statistiquement significative : DM MC de  $-0,88$  (IC à 95 % de  $-1,12$  à  $-0,64$ ),  $P < 0,0001$ .

Dans l'étude MD-31, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET de la note hebdomadaire de consistance des selles au terme de 12 semaines, par rapport à la valeur initiale, est de  $2,07 \pm 0,06$  dans le groupe du linaclotide et de  $0,66 \pm 0,06$  dans le groupe du placebo, et la différence entre les groupes est statistiquement significative : DM MC de  $1,41$  (IC à 95 % de  $1,25$  à  $1,57$ ),  $P < 0,0001$ . Dans l'étude 302, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET dans les groupes du linaclotide et du placebo est respectivement de  $1,91 \pm 0,06$  et de  $0,61 \pm 0,06$ , et la différence entre les groupes est elle aussi statistiquement significative comme l'illustre la DM MC de  $1,31$  (IC à 95 % de  $1,15$  à  $1,47$ ),  $P < 0,0001$ .

Les deux essais cliniques se penchent sur le paramètre de l'intensité de l'effort de défécation. Dans l'étude MD-31, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET de la note hebdomadaire de l'effort de défécation en 12 semaines, par rapport à la valeur initiale, dans les groupes du linaclotide et du placebo est respectivement de  $-1,31 \pm 0,04$  et de  $-0,65 \pm 0,04$ , et la différence entre les groupes est statistiquement significative : DM MC de  $-0,66$  (IC à 95 % de  $-0,76$  à  $-0,55$ ),  $P < 0,0001$ . Dans l'étude 302, la variation moyenne par les moindres carrés  $\pm$  ET est de  $-1,24 \pm 0,04$  dans le groupe du linaclotide et de  $-0,66 \pm 0,05$  dans le groupe du placebo, et la différence entre les groupes est elle aussi statistiquement significative comme l'illustre la DM MC de  $-0,57$  (IC à 95 % de  $-0,69$  à  $-0,46$ ),  $P < 0,0001$ . D'après l'écart minimal d'importance clinique rapporté pour les paramètres de la consistance des selles et de l'intensité de l'effort, rien ne dit avec certitude que les différences sur ces plans ont une importance clinique.

La qualité de vie est étudiée à titre exploratoire sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons. Donc, la prudence s'impose dans l'interprétation de ces données.

Cependant, en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité, le risque d'erreur de type 1 amplifiée n'est pas contrôlé, ce qui accroît la probabilité de constater une différence statistiquement significative alors qu'il n'y a pas de différence véritable. Aussi, la différence observée entre les groupes est en deçà de l'écart minimal d'importance clinique établi dans des groupes semblables à ceux étudiés.



La qualité de vie est évaluée également en fonction du questionnaire EuroQol 5 — Dimensions (EQ-5D), encore là à titre exploratoire. Il n'y a pas de mention d'analyses statistiques.

Les hospitalisations sont notées dans le cadre d'un questionnaire sur l'utilisation de ressources sanitaires, mais cet aspect n'est étudié qu'à titre exploratoire et aucune analyse statistique n'est prévue à ce sujet. L'absentéisme et d'autres aspects du rendement au travail sont évalués à l'aide du questionnaire Work Productivity and Activity Impairment: Irritable Bowel Syndrome with Constipation Predominant Symptoms (WPAI:IBS-C), mais le paramètre du rendement au travail est étudié à titre exploratoire seulement et ne fait pas l'objet d'analyses statistiques.

### Effets néfastes

L'étude MD-31 fait état des incidents indésirables survenus en 12 semaines de traitement : 56 % des patients du groupe du linaclotide et 53 % des patients du groupe du placebo subissent des incidents indésirables. Dans l'étude 302, 65 % des patients traités par le linaclotide et 57 % des patients prenant le placebo rapportent un incident indésirable dans la période de 26 semaines de traitement. Dans les deux études, l'incident indésirable le plus fréquent est la diarrhée, le lot de 20 % des patients du groupe du linaclotide et de 4 % des patients du groupe du placebo de l'étude MD-31 et de 20 % des patients du groupe du linaclotide et de 3 % des patients du groupe du placebo de l'étude 302.

Dans l'étude MD-31, 1 % des patients du groupe du linaclotide et du groupe du placebo subissent un incident indésirable grave en 12 semaines de traitement et, dans l'étude 302, 1 % des patients du groupe du linaclotide et 2 % des patients du groupe du placebo subissent un incident indésirable grave en 26 semaines de traitement.

Les abandons pour cause d'effets indésirables sont en proportion de 8 % du groupe du linaclotide et de 3 % du groupe du placebo en 12 semaines de traitement dans l'étude MD-31, et de 10 % du groupe du linaclotide et de 3 % du groupe du placebo en 26 semaines de traitement dans l'étude 302. La diarrhée est l'incident indésirable motivant la plupart des abandons dans les deux études, à raison de 6 % des patients traités par le linaclotide et de moins de 1 % des patients prenant le placebo de l'étude MD-31 et de 5 % des patients du groupe du linaclotide et de moins de 1 % des patients du groupe du placebo de l'étude 302.

Les effets néfastes notables sont de nature gastro-intestinale, le plus courant étant la diarrhée comme il est mentionné ci-dessus. Notons également la douleur abdominale — 5 % des patients traités par le linaclotide et 3 % des patients prenant le placebo en 12 semaines dans l'étude MD-31 et 5 % des patients du groupe du linaclotide et 4 % des patients du groupe du placebo dans l'étude 302 — et la flatulence qui afflige 5 % des patients du groupe du linaclotide et 2 % des patients du groupe du placebo de l'étude MD-31 et 4 % des patients du groupe du linaclotide et 2 % des patients du groupe du placebo de l'étude 302. L'infection gastro-intestinale compte également parmi les effets néfastes notables, et ████████████████████ présentent une gastroentérite virale, ainsi que 4 % des patients du groupe du linaclotide et 2 % des patients du groupe du placebo de l'étude 302.

Dans la phase de prolongation des essais cliniques, les patients écartés de la randomisation et traités par le linaclotide ensuite subissent des incidents indésirables à une plus grande fréquence, le plus courant étant la diarrhée, que ce qui a été observé chez les patients admis dans les deux ECR. Ce constat donne à penser que la tolérabilité du médicament hors du groupe des participants triés sur le volet n'est peut-être pas aussi bonne.

### **Conclusion**

Deux essais cliniques comparatifs avec placebo, randomisés (ECR), multicentriques, parrainés par le fabricant et à double insu, les études MD-31 et 302, satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique. Dans chacune des études, environ 800 personnes atteintes du SCI-C présentant de la constipation et de la douleur abdominale sont réparties de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du linaclotide et du placebo. L'étude MD-31 compare le linaclotide au placebo durant une période de traitement de 12 semaines, alors que l'étude 302 les compare durant une période de traitement de 26 semaines. Les deux études évaluent le médicament en fonction de quatre critères principaux au terme de 12 semaines : la proportion de patients présentant une réponse sur le plan de la douleur abdominale, la proportion de patients présentant une réponse sur le plan des selles spontanées complètes et deux critères mixtes associant la douleur abdominale et les selles spontanées complètes. Comparativement au placebo, le linaclotide produit une amélioration statistiquement significative selon les quatre principaux critères d'évaluation, et ce, dans les deux études. Celles-ci se penchent également sur des paramètres d'intérêt secondaire ayant trait aux symptômes abdominaux et intestinaux, des symptômes que le linaclotide atténue dans une mesure statistiquement significative comparativement au placebo. La qualité de vie est évaluée à titre exploratoire, donc l'amélioration statistiquement significative, mais sans importance clinique, due au linaclotide selon un questionnaire adapté à la maladie, par comparaison avec le placebo, doit être considérée comme étant hypothétique. Vu que le taux de réponse en général selon les principaux paramètres d'intérêt est bas dans le groupe de participants triés sur le volet, que les taux d'abandons et d'incidents indésirables sont élevés, et que les patients prenant d'autres médicaments pour traiter le SCI-C sont peu nombreux, l'avantage clinique du linaclotide pour la population affligée du SCI-C en général est incertain.



## SOMMAIRE DU PCEM SUR CONSTELLA

TABLEAU 1 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	MD-31		Étude 302	
Réponse DAC 3+1 9/12	Linacotide (N = 405)	Placébo (N = 395)	Linacotide (N = 401)	Placébo (N = 403)
N (%)	49 (12)	20 (5)	51 (13)	12 (3)
RC (IC à 95 %)	2,60 (1,51 à 4,47)		4,65 (2,44 à 8,84)	
Valeur P	P = 0,0004 <sup>a</sup>		P < 0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Réponse SSC 3+1 9/12</b>				
N (%)	79 (20)	25 (6)	72 (18)	20 (5)
RC (IC à 95 %)	3,65 (2,26 à 5,88)		4,19 (2,50 à 7,03)	
Valeur P	P < 0,0001 <sup>a</sup>		P < 0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Réponse DA 9/12</b>				
N (%)	139 (34)	107 (27)	156 (39)	79 (20)
RC (IC à 95 %)	1,41 (1,04 à 1,91)		2,62 (1,91 à 3,60)	
Valeur P	P = 0,0262 <sup>a</sup>		P < 0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Réponse DAC +1 6/12</b>				
N (%)	136 (34)	83 (21)	135 (34)	56 (14)
RC (IC à 95 %)	1,93 (1,40 à 2,66)		3,16 (2,22 à 4,49)	
Valeur P	P < 0,0001 <sup>a</sup>		P < 0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Fréquence des SSC en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	0,203 (0,457)	0,238 (0,505)	0,176 (0,404)	0,213 (0,446)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	2,568 (3,088)	1,040 (1,413)	2,374 (2,949)	0,884 (1,412)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	2,272 (0,127)	0,705 (0,128)	2,239 (0,122)	0,699 (0,122)
DM MC (IC à 95 %)	1,568 (1,241 à 1,895)		1,540 (1,230 à 1,850)	
	P < 0,0001 <sup>b</sup>		P < 0,0001 <sup>b</sup>	
<b>Fréquence des SS en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	1,935 (1,378)	1,897 (1,399)	1,745 (1,363)	1,739 (1,367)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	5,977 (4,382)	3,174 (2,222)	5,701 (4,225)	2,987 (2,467)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	3,898 (0,176)	1,130 (0,177)	4,017 (0,176)	1,313 (0,176)
DM MC (IC à 95 %)	2,769 (2,315 à 3,223)		2,704 (2,255 à 3,153)	
	P < 0,0001 <sup>b</sup>		P < 0,0001 <sup>b</sup>	
<b>Consistance des selles en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	2,260 (0,994)	2,395 (1,026)	2,381 (1,080)	2,293 (0,961)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	4,454 (1,238)	3,088 (0,955)	4,314 (1,303)	2,976 (0,921)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	2,071 (0,060)	0,662 (0,061)	1,914 (0,063)	0,607 (0,064)
DM MC (IC à 95 %)	1,409 (1,253 à 1,565)		1,307 (1,146 à 1,468)	
	P < 0,0001 <sup>b</sup>		P < 0,0001 <sup>b</sup>	
<b>Intensité de l'effort en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	3,579 (0,756)	3,449 (0,790)	3,570 (0,817)	3,545 (0,782)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	2,164 (0,797)	2,779 (0,747)	2,295 (0,842)	2,854 (0,782)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	-1,306 (0,042)	-0,651 (0,042)	-1,235 (0,044)	-0,663 (0,045)

## SOMMAIRE DU PCEM SUR CONSTELLA

Réponse DAC 3+1 9/12	MD-31		Étude 302	
	Linaclotide (N = 405)	Placébo (N = 395)	Linaclotide (N = 401)	Placébo (N = 403)
DM MC (IC à 95 %)	-0,655 (-0,763 à -0,546)		-0,572 (-0,686 à -0,459)	
	$P < 0,0001^b$		$P < 0,0001^b$	
<b>Douleur abdominale en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	5,656 (1,648)	5,633 (1,707)	5,628 (1,738)	5,535 (1,726)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	3,653 (2,134)	4,377 (2,194)	3,683 (2,114)	4,397 (2,054)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	-1,869 (0,093)	-1,129 (0,094)	-1,852 (0,093)	-1,070 (0,093)
DM MC (IC à 95 %)	-0,740 (-0,981 à -0,499)		-0,782 (-1,019 à -0,545)	
	$P < 0,0001^b$		$P < 0,0001^b$	
<b>Gêne abdominale en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	6,170 (1,600)	6,041 (1,672)	6,124 (1,699)	5,980 (1,690)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	4,070 (2,146)	4,721 (2,145)	4,116 (2,094)	4,851 (1,993)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	-1,953 (0,096)	-1,211 (0,097)	-1,940 (0,002)	-1,103 (0,092)
DM MC (IC à 95 %)	-0,742 (-0,990 à -0,494)		-0,837 (-1,071 à -0,603)	
	$P < 0,0001^b$		$P < 0,0001^b$	
<b>Ballonnement en 12 sem.</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	6,712 (1,771)	6,496 (1,890)	6,650 (1,874)	6,494 (1,819)
Moyenne semaines 1 à 12 (ÉT)	4,623 (2,335)	5,306 (2,276)	4,681 (2,239)	5,445 (2,141)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	-1,944 (0,099)	-1,100 (0,100)	-1,914 (0,094)	-1,032 (0,095)
DM MC (IC à 95 %)	-0,844 (-1,101 à -0,587)		-0,882 (-1,123 à -0,641)	
	$P < 0,0001^b$		$P < 0,0001^b$	
<b>Score global IBS-QOL</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	████████	████████	████████	████████
Variation moyenne de la valeur initiale au moment d'évaluation (ÉT)	████████	████████	████████	████████
	████████		████████	
<b>Indice EQ-5D</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	████████	████████	████████	████████
Variation moyenne de la valeur initiale au moment d'évaluation (ÉT)	████████	████████	████████	████████
<b>ÉVA EQ-5D</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	████████	████████	████████	████████
Variation moyenne de la valeur initiale au moment d'évaluation (ÉT)	████████	████████	████████	████████
<b>Incidents indésirables</b>				
Patients subissant > 0 II, N (%)	228 (56)	210 (53)	263 (65)	228 (57)

## SOMMAIRE DU PCEM SUR CONSTELLA

Réponse DAC 3+1 9/12	MD-31		Étude 302	
	Linacotide (N = 405)	Placébo (N = 395)	Linacotide (N = 401)	Placébo (N = 403)
<b>Incidents indésirables graves</b>				
Patients subissant > 0 IIG, N (%)	2 (1)	2 (1)	4 (1)	7 (2)
<b>ACEI</b>				
ACEI, N (%)	32 (8)	11 (3)	41 (10)	10 (2)
<b>Décès</b>				
Nombre de décès, N (%)	0	0	0	0
<b>Effets néfastes notables</b>				
Diarrhée	79 (20)	14 (4)	79 (20)	10 (3)
Douleur abdominale	22 (5)	10 (3)	18 (5)	16 (4)
Flatulence	20 (5)	6 (2)	15 (4)	9 (2)
Gastroentérite virale	■	■	15 (4)	9 (2)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; DA = douleur abdominale; DAC = réponse sur les plans de la douleur abdominale et de la constipation (selles spontanées complètes); DAC +1 6/12 = le patient qui présente une réponse sur le plan de la douleur abdominale et une augmentation de  $\geq 1$  SSC par rapport au nombre initial, chaque semaine pendant 6 des 12 semaines; DAC 3+1 9/12 = le patient qui présente une réponse sur le plan de la douleur abdominale et qui a au moins 3 SSC et une augmentation de  $\geq 1$  SSC par rapport au nombre initial, chaque semaine pendant 9 des 12 semaines; DM = différence moyenne; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5 – Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogue; IBS-QOL = questionnaire Irritable Bowel Syndrome Quality of Life; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; RC = rapport de cotes; SS = selles spontanées; SSC = selles spontanées complètes; SSC 3+1 9/12 = le patient qui a au moins 3 SSC et une augmentation de  $\geq 1$  SSC par rapport au nombre initial, chaque semaine pendant 9 des 12 semaines.

<sup>a</sup>Valeurs *P* et rapports de cotes établis d'après le test de Cochran–Mantel–Haenszel pour tenir compte de la région.

<sup>b</sup>Les valeurs *P* coiffent la comparaison entre le linacotide et le placébo dans un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) où le groupe d'intervention et la région géographique sont des facteurs et la valeur initiale est une covariable.

<sup>c</sup>Dans l'étude 302, l'évaluation de ces paramètres s'effectue au terme de 26 semaines.

Sources : rapport de l'étude clinique MD-31<sup>4</sup> et rapport de l'étude clinique 302<sup>5</sup>