

Teduglutida per al tractament de la síndrome de l'intestí curt

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

17 de novembre de 2017



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.
- Experts clínics externs: Dra. Maria Núria Virgili (Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de Bellvitge), Dra. Susana Redecillas (Unitat de Gastroenterologia, Hepatologia, Suport Nutricional i Trasplantament Hepàtic Pediàtric de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron) i Dr. Pere Leyes (Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach i Manel Fontanet

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Teduglutida per al tractament de la síndrome d'intestí curt. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	7
3.1. Mecanisme d'acció	7
3.2. Indicacions i data d'autorització	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials.....	8
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat	16
6.1. Esdeveniments adversos.....	16
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	19
6.3. Pla de gestió de riscos.....	19
7. Validesa interna i aplicabilitat	19
8. Àrea econòmica.....	21
8.1. Cost del tractament / cost incremental	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	21
Annex. Avaluació de fonts secundàries	23
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	23
Avaluacions d'altres organismes.....	23
Bibliografia.....	24

1. Punts clau

- Teduglutida és un anàleg recombinant del pèptid-2 semblant al glucagó (GLP-2) humà, autoritzat per al tractament de la síndrome de l'intestí curt (SIC) en pacients d'un any o majors. Els pacients han d'estar estables després del període d'adaptació intestinal posterior a la cirurgia.
- Teduglutida és l'únic fàrmac autoritzat per al tractament de la SIC.
- Teduglutida a dosi de 0,05 mg/kg/dia ha mostrat eficàcia en disminuir el volum de nutrició parenteral setmanal i en reduir la necessitat de nutrició parenteral un o més dies a la setmana respecte al grup placebo (en adults) o el grup de tractament convencional (en pediatria). Dades obtingudes en l'estudi d'extensió en població adulta demostren que aquesta resposta es manté al llarg del temps.
- Malgrat que en la població pediàtrica s'obtenen resultats semblants que en la població adulta, l'evidència disponible d'eficàcia i seguretat és limitada i poc robusta.
- Amb la informació disponible actualment, no s'ha observat millora en la qualitat de vida dels pacients ni en les complicacions relacionades amb la nutrició parenteral. A més, la proporció de subjectes que assoleix la independència total de suport parenteral en els estudis pivot és baixa. Aquest fet genera incertesa en la rellevància clínica dels resultats obtinguts.
- Les principals reaccions adverses van ser lleus o moderades i la majoria relacionades amb el tracte gastrointestinal. Són d'especial rellevància i estan previstos al pla de gestió de risc els esdeveniments relacionats amb la via biliar i el pàncrees, l'increment de la proteïna C reactiva i el possible augment del risc de neoplàsies.
- Amb la informació que es disposa actualment de teduglutida es fa difícil valorar la influència de l'etiologia, la llargada residual d'intestí o la presència o no del còlon en els resultats obtinguts.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

AUTORITZACIÓ INDIVIDUALITZADA

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La síndrome de l'intestí curt (SIC) és una condició minoritària complexa causada per la pèrdua funcional o anatòmica d'amplis segments d'intestí que comprometen de forma greu la capacitat d'absorció. L'etiologia més comú en adults són les reseccions quirúrgiques, ja sigui per isquèmia mesentèrica, traumatisme, enteritis per radiació, malaltia de Crohn o obstruccions intestinals. En nens, les principals causes de la SIC són les malalties congènites i perinatals com l'enterocolitis necrosant, defectes en la paret abdominal i la malaltia de Hirschsprung, entre d'altres.¹

La conseqüència de la pèrdua de la capacitat d'absorció intestinal provoca la incapacitat de mantenir un balanç adequat de fluids, electrolïts, micronutrients i macronutrients que comporta la malnutrició i deshidratació del pacient. També es poden veure afectades les funcions endocrines, neurològiques i immunològiques de l'intestí. Un cop es realitza la resecció d'una porció rellevant d'intestí, s'inicia el procés d'adaptació intestinal per tal de compensar la pèrdua de les capacitats d'absorció i digestió. En aquest procés es produeixen canvis estructurals i funcionals a la zona d'intestí residual i hi tenen un paper important els factors de creixement i la nutrició intraluminal.^{2,3}

La gravetat de la malaltia i el seu tractament depèn de diferents factors com la llargada original de l'intestí, la capacitat de compensar la malabsorció, l'àrea afectada, la llargada del segment d'intestí perdut (en relació amb l'edat o mida del pacient), la pèrdua de part o de la totalitat del còlon i de la presència o absència de la vàlvula ileocecal. En funció d'aquests paràmetres, la gravetat podrà variar entre la insuficiència intestinal (reducció de la capacitat d'absorció, però sense necessitat de nutrició parenteral) i el fracàs intestinal. Aquest últim descriu la necessitat del pacient a rebre nutrició artificial.^{2,3}

Malgrat que existeix certa controvèrsia en la longitud mínima d'intestí necessària per mantenir una absorció suficient d'aliments, en general es considera que el pronòstic és greu quan la pèrdua arriba al 70-80% d'intestí.⁴

Les manifestacions clíniques de la malaltia, tot i ser semblants entre nens i adults, poden ser molt heterogènies. La intensitat dels símptomes dependrà de l'extensió de la resecció, de l'afectació o no del còlon i de l'àrea anatòmica afectada. Les manifestacions més comuns són: la diarrea amb o sense esteatorrea, el dolor abdominal, la malnutrició, la pèrdua de pes i la deshidratació. A més, els pacients amb SIC tenen un risc elevat de patir diverses complicacions com esofagitis, litiasi renal i biliar, esteatosi hepàtica i colèstasi, sobrecreixement bacterià, malaltia del metabolisme ossi, acidosi metabòlica, i complicacions relacionades amb el catèter degut a la necessitat de nutrició parenteral a llarg termini.⁵⁻⁷

La prevalença i incidència de la malaltia són incertes sobretot a causa de la manca d'una definició consensuada de la patologia. La majoria de dades es basen en pacients adults que necessiten nutrició parenteral domiciliària (NPD) a llarg termini a causa de la SIC. Aquest tipus de suport nutricional es pot utilitzar com un marcador subrogat de fracàs intestinal greu. Les dades obtingudes en l'àmbit europeu d'NPD indiquen una incidència de 2-3 pacients per milió d'habitants i any i una prevalença al voltant de 4 pacients per milió d'habitants.⁸ A Espanya, s'estima que la prevalença de pacients que reben NPD és de 4,9 pacients per milió d'habitants, dels quals aproximadament entre el 32,1% i el 47% presenten SIC.⁹ A Catalunya, la prevalença de pacients amb NPD és de 5,66 pacients per milió d'habitants.¹⁰ És molt probable que aquestes xifres subestimïn la prevalença de SIC, ja que no es consideren aquells pacients que no necessiten NPD o aquells on es va suspendre l'NPD amb èxit.

Les dades de prevalença i incidència en pacients pediàtrics són molt variables, segons els registres dels Estats Units d'Amèrica i Canadà oscil·la entre 3 i 24,5 pacients amb SIC per cada 100.000 naixements.¹¹

El diagnòstic de la SIC es basa en l'antecedent quirúrgic. Abans d'iniciar el tractament, és important conèixer la longitud del segment intestinal residual amb proves d'imatge i, d'altra banda, realitzar determinacions clíniques i analítiques per tal de valorar l'estat nutricional del pacient.¹² Part d'aquestes determinacions inclouen els nivells de proteïnes, colesterol, vitamina B₁₂, ferritina, àcid fòlic,

hemoglobina, calci, magnesi i tots aquells paràmetres necessaris per al posterior seguiment del pacient un cop instaurat el tractament.¹²

Els pacients amb SIC acostumen a desenvolupar múltiples complicacions associades tant amb la pròpia condició com amb el tractament de la malaltia, i s'ha demostrat que la seva qualitat de vida empitjora com a conseqüència de l'NPD.¹³ En aquest sentit, s'ha descrit la important contribució del còlon i de l'ili distal en relació amb la retirada de la nutrició parenteral i de la supervivència del pacient.¹⁴ Altres factors que s'han relacionat amb la supervivència del pacient són l'edat, la malaltia primària, la comorbiditat, la presència d'obstrucció intestinal crònica i l'experiència de l'equip que tracta el pacient.¹⁵ Estudis realitzats a França i als Estats Units d'Amèrica han demostrat una taxa de supervivència als 2 i als 5 anys per sobre del 80% i el 70%, respectivament.¹⁶

2.2. Tractament de la malaltia

El tractament de la SIC és complexa i requereix d'un equip multidisciplinari d'especialistes que portin a terme l'atenció integral del pacient. Aquest fet és important per tal d'establir un suport nutricional òptim i disminuir al màxim possible la presència de complicacions a curt i llarg termini associades tant amb la malaltia com amb el tractament.⁴

El tractament nutricional és el factor clau per a la bona evolució dels pacients. S'han descrit tres etapes clíniques després d'una resecció intestinal massiva: aguda, d'adaptació i de manteniment. Els requeriments variaran en funció de la fase on es trobi el pacient.^{4,17}

- Fase aguda: té lloc durant el postoperatori immediat i es basa a reposar les pèrdues de líquid i electròlits per via intravenosa. S'ha de realitzar un control estret fins a assolir la correcció de les alteracions metabòliques i l'estabilitat hemodinàmica. Un cop el pacient s'estabilitza, es pot iniciar la nutrició parenteral total segons els requeriments calòrics i de proteïnes, a més de tractar els possibles dèficits d'electròlits, vitamines i oligoelements. Es recomana restablir la nutrició enteral al més aviat possible per mantenir la funció de la mucosa intestinal.
- Fase d'adaptació: s'inicia entre el quart i cinquè dia de postoperatori i pot durar fins a 2 anys. Durant aquest període es porta a terme la majoria de l'adaptació de l'intestí. S'inicia la nutrició enteral prioritzant la via oral. Quan es toleren 1.000 kcal es disminueix gradualment l'aportació de la nutrició parenteral per intentar suspendre-la. Si la nutrició enteral no és suficient o no es tolera, es mantindrà la nutrició parenteral.
- Fase de manteniment: en aquesta fase s'ha assolit l'adaptació màxima de l'intestí. El tractament s'individualitza segons la taxa d'absorció aconseguida, així doncs hi haurà pacients que es podran mantenir únicament amb suplementes de vitamines i minerals, d'altres necessitaran nutrició enteral i alguns casos es mantindran amb nutrició parenteral de per vida. S'ha descrit que preservar el còlon és un factor afavoridor per a la independència del pacient de la nutrició parenteral.

Actualment, no existeix un tractament farmacològic per a la SIC, però el maneig del pacient inclou tractament simptomàtic amb antisecretors gàstrics, antidiarreïcs, anàlegs de la somatostatina, colestiramina i antibiòtics per disminuir el sobrecreixement bacterià.

El tractament quirúrgic de la SIC es preveu en aquells pacients amb complicacions importants conseqüència de la nutrició parenteral o de la malabsorció. Les diferents tècniques utilitzades tenen per objectiu augmentar l'absorció de nutrients, ja sigui alentint el trànsit intestinal i/o augmentant la superfície d'absorció intestinal. El trasplantament intestinal i l'allargament intestinal en nens són les tècniques més utilitzades, tot i això les seves indicacions s'han d'avaluar en centres de referència.

3. Àrea descriptiva del medicament

Teduglutida (Revestive®)	
Laboratori	Shire Pharmaceuticals
Presentacions	5 mg pols i dissolvent per a solució injectable, 28 vials + 28 xeringues precarregades de dissolvent
Excipients de declaració obligatòria	Dihidrogenofosfat de sodi monohidrat, hidrogenofosfat de sodi heptahidrat, hidròxid de sodi (e-524), manitol (e-421)
Codi ATC	A16AX08
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	01/10/2017
Condicions de dispensació	Dispensació hospitalària
Informació de registre	Medicament orfe

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

La teduglutida és un anàleg recombinant del pèptid-2 semblant al glucagó (GLP-2) humà. Difereix del pèptid natural per un únic aminoàcid que confereix a la teduglutida una vida mitjana més llarga que la del seu anàleg natural. El GLP-2 és secretat per les cèl·lules L intestinals, millora la circulació sanguínia, augmenta l'absorció de nutrients i alenteix la motilitat intestinal. Teduglutida preservaria també la integritat de la mucosa promovent la proliferació epitelial de la cripta i disminuint l'apoptosi epitelial.^{3,18}

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA (30.08.2012):

- Està indicat per al tractament de la síndrome de l'intestí curt en pacients d'1 any d'edat o majors. Els pacients han d'estar estables després del període d'adaptació intestinal posterior a la cirurgia.

FDA (21.12.2012)

- Està indicat per al tractament de la síndrome de l'intestí curt en pacients adults que depenen de suport parenteral sota el nom comercial de Gattex®.

3.3. Posologia i forma d'administració

El tractament s'ha d'iniciar i supervisar per un metge amb experiència en el tractament de la SIC.

El tractament s'ha d'iniciar quan el pacient estigui estable després del període d'adaptació intestinal. Abans de començar el tractament, s'ha d'optimitzar i estabilitzar el fluid intravenós i l'aportació nutricional.

El tractament s'ha d'interrompre si no s'aconsegueix una millora general de la malaltia. S'ha de monitorar l'eficàcia i seguretat de forma estreta i permanent, d'acord amb les guies de pràctica clínica del tractament.

Posologia

La dosi recomanada en nens (a partir d'1 any), adolescents i adults és de 0,05 mg/kg de pes corporal un cop al dia. El volum d'injecció dependrà del pes corporal.

Atesa la heterogeneïtat de la població amb SIC, es considerarà una disminució de dosi monitorada en alguns pacients per tal d'optimitzar la tolerabilitat del tractament. En el cas d'oblit d'una dosi, aquesta s'haurà d'administrar al més aviat possible durant el mateix dia.

En pacients pediàtrics es recomana un període de tractament de 12 setmanes, després d'aquest s'haurà d'avaluar l'efecte del tractament. No es disposa de dades en pacients pediàtrics més enllà de 12 setmanes.

En pacients pediàtrics amb un pes inferior a 20 kg es recomana la utilització de vials d'1,25 mg, malgrat que actualment aquesta presentació no està finançada.

Forma d'administració

La solució reconstituïda s'administrarà via subcutània un cop al dia a l'abdomen, alternant els llocs d'injecció. En cas necessari també es podrà injectar a la cuixa.

3.4. Utilització en poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de dosi en pacients majors de 65 anys.
Pediatria	Es desconeix l'eficàcia i seguretat en nens menors d'1 any.
Insuficiència renal	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu. En pacients amb insuficiència renal moderada i greu (aclarament de creatinina inferior a 50 ml/min) i nefropatia terminal, la dosi diària s'ha de reduir un 50%.
Insuficiència hepàtica	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu.
Embaràs i lactància	Es recomana evitar el seu ús durant l'embaràs i lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

De manera general, la teduglutida s'absorbeix ràpidament i arriba a concentracions plasmàtiques màximes a les 3-5 hores després de la injecció. La biodisponibilitat absoluta és de 88%.

Presenta un volum de distribució aparent de 26 L.

Es desconeix el seu metabolisme, però és possible que segueixi el mecanisme principal del metabolisme peptídic.

La semivida d'eliminació és de 2 hores, aproximadament. L'aclarament plasmàtic és de 127 ml/h/kg. No s'observa acumulació després d'administracions repetides.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals d'agost de 2017.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de teduglutida en el tractament de la SIC prové de 2 estudis pivot de fase III en adults i 1 estudi fase III en pediatria. Es disposa de dos estudis d'extensió en adults.

Estudis pivot:

- CL0600-004 (NCT00172135):¹⁹ assaig clínic en pacients adults, multicèntric, aleatoritzat, de cegament doble i controlat davant de placebo.
- CL0600-020 (NCT00798967):²⁰ assaig clínic confirmatori en pacients adults, multicèntric, aleatoritzat, de cegament doble i controlat davant de placebo.
- TED-C13-003 (NCT0192080):²¹ estudi en pacients pediàtrics, obert, no aleatoritzat i multicèntric controlat davant del tractament convencional.

Estudis d'extensió:

- CL0600-005 (NCT00172185): estudi d'extensió de cegament doble de 28 setmanes de durada en pacients que provenien de l'estudi CL0600-004.
- CL0600-021/STEPS-2 (NCT00930644):²² estudi d'extensió obert de 24 mesos de durada en pacients que provenien de l'estudi CL0600-020.

Dels dos estudi d'extensió només es tindrà en compte per a la realització del present informe l'STEPS-2, el qual inclou els pacients provinents de l'assaig clínic confirmatori.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Estudis CL0600-004 (CL04) i CL0600-020 (CL20)

Els estudis CL04 i CL20 són dos assaigs pivot que tenien per objectiu avaluar l'eficàcia, seguretat, tolerabilitat i farmacocinètica (només CL04) de la teduglutida en pacients adults amb fracàs intestinal associat al SIC. El primer estudi portat a terme va ser el CL04 amb el qual no es van obtenir resultats favorables en la utilització de teduglutida a dosi de 0,10 mg/kg, però es va observar un possible benefici de la teduglutida a la dosi de 0,05 mg/kg (resultat exploratori). Per aquest motiu es va realitzar un nou estudi pivot de fase III confirmatori (CL20).

Ambdós estudis es divideixen en dues fases. La primera fase és d'optimització i estabilització del suport parenteral i té com a objectiu obtenir un volum d'orina estable d'1 a 2 L/dia i assegurar una adequada hidratació del pacient abans d'iniciar el tractament. La segona, és la fase d'aleatorització de 24 setmanes amb tractament actiu o placebo.

Característiques principals dels assaigs en pacients adults

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos

	CL0600-004	CL 0600-020
Disseny	Fase III, aleatoritzat (2:2:1), cegament doble, multicèntric i controlat amb placebo.	Fase III, aleatoritzat (1:1), cegament doble, multicèntric i controlat amb placebo.
Nombre de pacients	N = 83	N = 86
Criteris d'estratificació	Per NP en tres nivells de consum (només fluid i electròlits 3-7 cops per setmana, NP 3-5 cops per setmana, NP 6-7 cops setmana) i participació al test d'absorció de 72 h.	Per dos nivells de volum d'NP al moment basal (≤ 6 o > 6 L/setmana).
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 anys d'edat. - SIC com a resultat de resecció intestinal. - Pes < 90 kg. - ≥ 12 mesos amb NP com a mínim tres cops a la setmana. - Tractament estable amb NP com a mínim durant 4 setmanes.* - IMC: $18-27$ kg/m². - Funció hepàtica adequada.# 	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 anys d'edat. - SIC com a resultat de resecció intestinal. - ≥ 12 mesos amb NP com a mínim tres cops a la setmana. - Tractament estable amb NP.** - IMC ≥ 15 kg/m². - Funció hepàtica i renal adequada.##

Críteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Història de càncer o malaltia limfoproliferativa amb menys de cinc anys de període lliure de malaltia. - Història d'abús d'alcohol i drogues. - Malaltia de Crohn activa. - Enteritis per radiació, esclerodèrmia, celiaquia i diabetis. - Tractament amb infliximab, hormones de creixement o factors de creixement durant les últimes 12 setmanes. - Tractament amb corticoesteroides sistèmics, metotrexat, ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, octreotida, glutamina intravenosa o altres molècules en investigació durant els últims 30 dies. 	<ul style="list-style-type: none"> - Història de càncer o malaltia limfoproliferativa amb menys de cinc anys de període lliure de malaltia. - Història d'abús d'alcohol i drogues. - Més de quatre hospitalitzacions relacionades amb el SIC o amb la nutrició parenteral 12 mesos abans de la visita de cribratge. - Hospitalització el mes abans de la visita de cribratge. - IMC < 15 kg/m². - Pes > 88 kg. - Presència de malaltia intestinal inflamatòria, celiaquia, enteritis per radiació, pseudoobstrucció, pancreatitis crònica, entre d'altres.
Durada	24 setmanes	24 setmanes
Grup intervenció	0,05 mg/kg/dia (N = 32) 0,10 mg/kg/dia (N = 32)	0,05 mg/kg/dia (N = 43)
Grup control	Placebo (N = 16)	Placebo (N = 43)
Variable principal i tipus d'anàlisi	Puntuació GRS grup teduglutida davant de placebo a la setmana 24; anàlisi ITT.	Percentatge de pacients responedors a la setmana 20 i mantingut fins a la setmana 24 ($\geq 20\%$ disminució del volum d'NP setmanal); anàlisi ITT.
Càlcul de mida mostral	Es va calcular una mida mostral de 80 pacients per detectar una diferència del percentatge de pacients responedors (disminució del volum parenteral $\geq 20\%$ a la setmana 20 i mantingut fins a la setmana 24) entre teduglutida i placebo de 50% vs. 5%, respectivament ($\alpha = 0,05$, <i>two-sided test</i> i un poder del 90%). Aquest càlcul mostral es basa en la variable principal inicial la qual es va esmenar posteriorment.	Es va calcular una mida mostral de 86 pacients per detectar un increment del percentatge de pacients responedors entre teduglutida i placebo de 35% vs. 6%, respectivament ($\alpha = 0,05$, <i>two-sided test</i> i un poder del 90%).

GRS: *graded response score*; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** població amb intenció de tractar; **NP:** nutrició parenteral.

* Estable a nivell de: utilització i volum de nutrició parenteral, diüresi a les 48 h (1 a 2 L/dia), sodi a l'orina (> 20 mmol/dia), funció renal adequada, hematòcrit que indiqui un estat d'hidratació satisfactori i en medicació que alteri la motilitat intestinal.

** Estable a nivell de: diüresi a les 48 h entre 1-2L/dia, ingesta oral de líquids i producció d'orina, coincidència entre la utilització de nutrició parenteral actual i la prescrita.

Alanina i aspartat aminotransferasa < 2 vegades per sobre del límit de la normalitat; bilirubina total < 1,25 vegades per sobre del límit de la normalitat; alcalina fosfatasa < a 2,5 vegades per sobre del límit per sobre de la normalitat.

Bilirubina < 2 vegades per sobre del límit de la normalitat; aspartat transferasa < 5 vegades per sobre del límit de la normalitat; creatinina sèrica < 2 vegades per sobre del límit de la normalitat.

Durant la fase d'aleatorització es va seguir un algorisme específic per a la modificació del suport parenteral a seguir per l'especialista.

Els subjectes que finalitzaven l'estudi tenien l'opció d'entrar a una fase d'extensió oberta (CL0600-005 i CL0600-021).

Variabls utilitzades als assaigs

La **variable principal** d'eficàcia planejada inicialment per a l'estudi CL04 va ser una variable dicotòmica de criteri de resposta (percentatge de pacients amb una disminució $\geq 20\%$ en el volum parenteral setmanal respecte al valor basal a la setmana 20 i mantinguda a la setmana 24). L'any 2007 es va realitzar una esmena en el protocol i es va ampliar a una variable categòrica on s'avaluava la durada (setmanes de la 16 a la 20, i de la 20 a la 24) i la intensitat de la resposta (percentatge de disminució del volum de nutrició parenteral; 20%-100%) amb la puntuació GRS (*graded response score*). Tal com es mostra a la taula 2, la puntuació GRS oscil·la entre 0 i 5. Així, pacients amb una resposta més primerenca i perllongada obtenen puntuacions més elevades.

Taula 2. Criteris de resposta a l'estudi CL0600-004

Setmanes de la 16 a la 20	Setmanes de la 20 a la 24			
	Reducció < 20%	Reducció 20%-39%	Reducció 40%-99%	Reducció 100%
Reducció < 20%	0	1	2	3
Reducció 20%-39%	0	2	3	4
Reducció ≥ 40%	0	3	4	5

Taula adaptada de l'EPAR.²³

Altres variables destacades en els estudis van ser:

- El percentatge de responedors: percentatge de pacients amb una disminució ≥ 20% en el volum de nutrició parenteral setmanal a la setmana 20 respecte al volum basal i mantingut fins a la setmana 24 (**variable principal a l'estudi CL20**).
- El nombre i percentatge de pacients que assoleixen la disminució d'1 o més dies en l'administració de nutrició parenteral setmanal.
- El canvi absolut i percentatge de canvi del volum de suport parenteral a la setmana 24 respecte al valor basal.
- Nombre de subjectes amb retirada total de nutrició parenteral i el temps de la discontinuació.

Característiques dels pacients inclosos

En general les característiques basals dels pacients estan ben balancejades entre grups. L'edat mitjana dels pacients inclosos a l'estudi va ser d'entre 48 i 50 anys i el percentatge de dones va ser d'entre 54%-55%. Les causes més prevalents de resecció intestinal van ser la malaltia vascular i la malaltia de Crohn.

No obstant això, a l'estudi CL04 es van detectar diferències en diversos paràmetres, entre aquests destaquen:

- el tipus de suport parenteral:
 - o pacients només en fluids via intravenosa: 9,4% en la branca 0,10 mg/kg davant de 22,9% en la de 0,05 mg/kg i
 - o pacients amb necessitat de fluids i nutrients de 6 a 7 cops a la setmana: 34,4% en la branca 0,10 mg/kg davant de 25% i 22,9% en la branca placebo i de 0,05 mg/kg, respectivament.
- el nombre de pacients amb ostomia: 43,8% davant de 28,6% en la branca de 0,10 mg/kg i 0,05 mg/kg, respectivament.

A l'estudi CL20, es van observar diferències en el percentatge de còlon romanent i en el tipus d'ostomia.

Les característiques basals més rellevants es presenten a continuació.

Taula 3. Característiques dels pacients inclosos

	CL0600-004 (N = 83)	CL 0600-020 (N = 86)
Causas de resecció, n (%)		
Malaltia de Crohn	30 (36%)	18 (21%)
Malaltia vascular	25 (30%)	29 (34%)
Altres*	28 (34%)	39 (45%)
Jejunostomia/iliostomia, n		
Iliostomia	10	15
jejunostomia	14	16
Continuïtat en el còlon, n (%)	56 (68%)	49 (57%)
Llargada intestí residual, cm (DE)	66 (45)	76,5 (64,4)
Còlon romanent, n (%)		
>25-50%	19 (34%)	19 (22%)
>50-75%	17 (30%)	14 (16%)
>75-100%	20 (36%)	13 (15%)
Temps en suport parenteral, anys (DE)	7,1 (6,4)	6,3 (6,0)

Volum parenteral, ml/dia (DE)	1.577 (859)	1.887 (1.036)
Tipus de suport parenteral, n (%)		
Fluids + electròlits	15 (18%)	-
Fluids + nutrients 3-5 cops/setmana	45 (54%)	-
Fluids + nutrients 6-7 cops/setmana	23 (28%)	-
Medicació concomitant, n (%)		
Agents antidiarreïcs	49 (59%)	8 (44%)
Agents antisecretors	43 (52%)	47 (55%)

*Vòlvuls, traumatismes, càncer, entre d'altres.

Resultats

Estudi CL04

Els resultats obtinguts de la **variable principal no demostren diferències significatives** amb la utilització de teduglutida a la dosi de 0,10 mg/kg davant de placebo (25% vs. 6,3%; P = 0,161). A la taula 4, es mostren els resultats obtinguts en la puntuació GRS.

Taula 4. Resum dels resultats obtinguts amb la puntuació GRS

Branques de tractament, n (%)	Puntuació GRS					
	0 (< 20% disminució)	1	2	3	4	5 (retirada de NP)
Teduglutida 0,10 mg/kg	24 (75%)	2 (6%)	4 (13%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)*
Teduglutida 0,05 mg/kg	19 (54%)	6 (17%)	6 (17%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)
Placebo	15 (94%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

NP: nutrició parenteral.

*Un pacient va poder retirar la nutrició parenteral amb una puntuació de 4.

El pla d'anàlisi estadístic preespecificat va definir un procediment ajustat a comparacions múltiples i estipulava que era necessari assolir la significació estadística en la primera comparació (0,10 mg/kg davant de placebo) per continuar l'anàlisi. Malgrat això, es va avaluar l'efecte de la dosi de 0,05 mg/kg davant de placebo i es va obtenir un increment de pacients responedors estadísticament significatiu (45,7% vs. 6,3%; P = 0,007).

Tres pacients de l'estudi procedents de les branques de teduglutida van aconseguir la retirada total de suport parenteral davant de cap pacient a la branca placebo.

El resultat de la variable primària és consistent amb el resultat obtingut de pacients responedors en la variable secundària binària. Així, no es va demostrar diferències significatives de la utilització de teduglutida a la dosi de 0,10 mg/kg davant de placebo (25% vs. 6,3%, P = 0,172), però sí que es va demostrar una diferència significativa en la dosi de 0,05 mg/kg davant de placebo (45,7% vs. 6,3%, P = 0,005).

No es van assolir diferències estadísticament significatives entre grups en altres variables secundàries i exploratòries destacades. Tot i així, en la variable de canvi en el volum de nutrició parenteral setmanal a la setmana 24 respecte al valor basal es mostra una tendència a favor d'ambdues dosis de teduglutida davant de placebo. Així, es va reduir -2,48 L (2,34) i -2,47 L (3,33) a les branques de dosi baixa i dosi alta, respectivament, i -0,9 L (1,41) a la branca placebo.

No es va establir la correlació entre els nivells de citrul·lina plasmàtica i la disminució de volum de nutrició parenteral per als pacients tractats amb teduglutida, ni diferències entre branques en els diferents qüestionaris de qualitat de vida utilitzats (SF-36, EuroQoL EQ-5D i IBDQ [*inflammatory bowel disease questionnaire*]).

Estudi CL20

Els resultats obtinguts de la **variable principal** van demostrar un **increment significatiu** de la proporció de pacients responedors a la branca de teduglutida davant de la branca placebo.

Taula 5. Proporció de pacients responedors de l'estudi CL20

Variable principal	Teduglutida 0,05 mg/kg (N = 43)	Placebo (N = 43)	Significació
Responedors, n (%)	27 (62,8%)	13 (30,2%)	P = 0,002

Aquest resultat es va confirmar en diferents subgrups de pacients, així com amb anàlisis de sensibilitat.

La superioritat de la teduglutida en la proporció de pacients responedors també s'observa en la variable GRS, on la puntuació obtinguda va ser superior a la branca de teduglutida davant de la branca placebo (P = 0,004).

Altres resultats obtinguts de variables secundàries i exploratòries són consistents amb el de la variable principal. En aquest sentit, el canvi absolut del volum de suport parenteral a la setmana 24 respecte al valor basal va ser favorable a la branca de teduglutida (figura 1).

Figura 1. Canvi absolut del volum de suport parenteral al llarg del temps

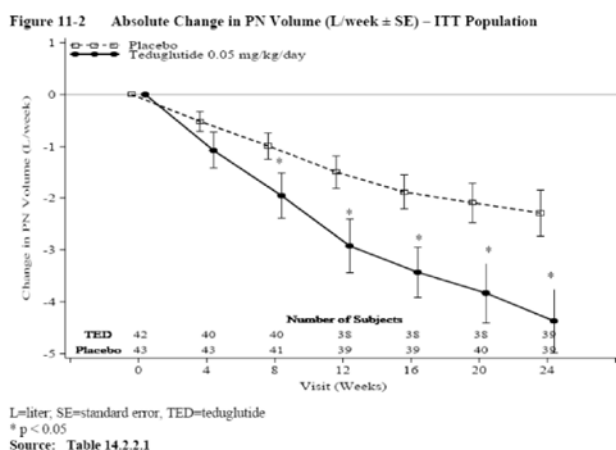


Figura extreta de l'informe EPAR de l'Agència Europea del Medicament.

A la setmana 24, la reducció del volum de suport parenteral a la branca teduglutida va ser de $-4,4 \text{ L} \pm 3,8$ L/setmana respecte al valor basal (12,9 L/setmana), i de $-2,3$ L/setmana (basal de 13,2 L/setmana) a la branca placebo. Aquests valors impliquen un percentatge de canvi de 32% davant de 21% a la setmana 24, amb una diferència entre grups estadísticament significativa (P = 0,03).

Tot i la major proporció de pacients responedors i la reducció de volum observada, cap pacient va aconseguir la retirada total de suport parenteral. No obstant això, el percentatge de pacients que va assolir la independència de nutrició parenteral setmanal d'1 o més dies va ser significativament superior a la branca de teduglutida que a la branca placebo, amb un 53,8% (21/39) davant d'un 23,1% (9/39), respectivament (P = 0,005).

Destacar que **no es van detectar diferències** entre branques en la **qualitat de vida dels pacients** quan es va utilitzar el qüestionari específic SBS-QoLTM dissenyat i desenvolupat per mesurar canvis relacionats amb el tractament.

Estudi de suport en població adulta

L'estudi STEPS-2 és un estudi d'extensió obert de 2 anys de durada on es van incloure tres tipus de pacients: i) pacients de l'estudi CL20 que van rebre teduglutida (grup TED/TED, N = 37); ii) pacients de l'estudi CL20 que van rebre placebo (grup PBO/TED N = 39; iii) pacients no tractats prèviament (grup NT/TED, N = 12). L'objectiu de l'estudi era avaluar la seguretat, tolerabilitat i eficàcia a llarg termini de

teduglutida a la dosi de 0,05 mg/kg. Els resultats mostren que **la resposta observada** a l'estudi pivot CL20 **es manté al llarg del temps**. Així, un 89% (33/37) dels pacients del grup TED/TED van disminuir \geq 20% el volum de nutrició parenteral respecte al valor basal. El 46% i el 50% dels pacients dels grups PBO/TED i NT/TED també van assolir aquesta disminució. La mitjana de disminució del volum de nutrició parenteral va ser de -6,8 L/setmana (-59%) del grup TED/TED. A més, 13 pacients van assolir la retirada total de la nutrició parenteral durant l'estudi (10 del grup TED/TED, 2 del grup PBO/TED i 1 del grup NT/TED). Es va identificar un subgrup de pacients de resposta més lenta els qual es van definir com a no responedors a l'estudi CL20 i van assolir la resposta a l'estudi d'extensió (7/8 pacients, 88%).

Estudi TED-C13-003

L'estudi TED-C13-003 tenia per objectiu avaluar el perfil farmacocinètic, la seguretat i tolerabilitat, i l'efecte farmacodinàmic de la teduglutida en nens (1 a 17 anys) amb fracàs intestinal associat a la SIC.

L'estudi va incloure quatre cohorts de pacients, tres de les quals van rebre teduglutida a diferents dosis. La quarta cohort va rebre tractament convencional (no placebo).

Taula 6. Característiques de l'estudi TED-C13-003

TED-C13-003	
Disseny	Fase III, no aleatoritzat, obert, multicèntric controlat davant del tractament convencional.
Nombre de pacients	N = 42
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none">- 1-17 anys d'edat,- SIC com a resultat de resecció intestinal mínim 1 anys abans del cribratge,- suport parenteral amb \geq 30% de necessitats calòriques i/o fluids/electròlits,- tractament estable amb nutrició parenteral com a mínim durant 3 mesos previs al moment basal.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none">- pes inferior a percentil 5 per edat o inferior a 10 kg,- obstrucció gastrointestinal dins els sis mesos previs al cribratge,- intervenció quirúrgica gastrointestinal dins els tres mesos previs al cribratge,- història de càncer o malaltia limfoproliferativa,- malaltia de Crohn activa sota tractament amb fàrmacs biològics o malaltia inflamatòria intestinal sota tractament amb fàrmacs immunosupressors dins els sis mesos previs al cribratge,- evidència de pseudoobstrucció o síndrome de dismotilitat,- ús previ de teduglutida,- > 3 admissions hospitalàries relacionades amb la malaltia o el suport parenteral.
Durada	12 setmanes
Grup intervenció	0,0125 mg/kg/dia (N = 8) 0,025 mg/kg/dia (N = 14) 0,05 mg/kg/dia (N = 15)
Grup control	Tractament convencional (N = 5).
Variables destacades i tipus d'anàlisi	Canvis en el requeriment de nutrició parenteral (volum, calories, temps d'infusió, entre d'altres); anàlisi ITT.
Càlcul de mida mostral	No es va realitzar el càlcul de mida mostral. L'estudi no tenia poder suficient per determinar la significació estadística dels resultats i, per tant, aquests es consideren descriptius.

ITT: anàlisi de població per intenció de tractar.

Els pacients inclosos a l'estudi podien decidir si rebre tractament convencional o teduglutida durant el període de cribratge.

Per tal de preveure possible efectes adversos inesperats, les tres dosis de teduglutida es van avaluar amb una aproximació esglaonada correlativa, començant per la dosi més baixa. No es van realitzar ajustos de dosi durant el període de tractament.

Es va establir un protocol de modificació de suport parenteral a seguir per l'especialista.

Variables utilitzades a l'assaig

Les variables farmacodinàmiques de l'estudi TED-C13-003 tenien per objectiu establir l'increment de la capacitat d'absorció intestinal amb la teduglutida.

Hi destaquen:

- canvis en el requeriment de la nutrició parenteral (reducció del volum i del temps d'infusió i retirada total) i
- increment de la nutrició enteral.

Característiques dels pacients inclosos

Les característiques dels pacients inclosos són diferents entre les cohorts, però es consideren suficientment comparables per tractar-se d'un estudi no aleatoritzat. De manera general, es van incloure pacients entre 1 i 14 anys d'edat, la majoria mantenien el còlon (95%) i tots els pacients estaven tractats amb medicació concomitant.

A continuació es presenten les característiques més rellevants.

Taula 7. Característiques dels pacients inclosos

	Teduglutida			Tractament convencional (N = 5)
	0,0125 (N = 8)	0,025 (N = 14)	0,05 (N = 15)	
Edat; mitjana (rang)	3 (1-14)	4 (1-14)	4 (1-14)	2 (2-3)
Homes; n (%)	6 (75)	11 (78,6)	8 (53,3)	3 (60)
Causes de resecció, n (%)				
Enteritis necrosant	1 (13)	2 (14)	3 (20)	2 (40)
Vòlvul intestinal	2 (25)	4 (29)	7 (47)	2 (40)
Atrèsia intestinal	1 (13)	4 (29)	2 (13)	1 (20)
Gastròsquisi	2 (25)	7 (50)	3 (20)	0
Altres	2 (25)	0	1 (7)	0
Llargada intestí residual, cm (rang)	15 (2-75)	68 (15-145)	26 (0-68)	35 (10-75)
Còlon intacte, n (%)	7 (88)	14 (100)	14 (93)	5 (100)

Resultats

Reducció del volum parenteral

El tractament amb teduglutida va mostrar una tendència a la reducció del volum de la nutrició parenteral en les dosis de 0,025 mg/kg i 0,05 mg/kg a la setmana 12 davant del valor basal. Així, el volum va disminuir -2,78 (\pm 1,99) i -2,57 (\pm 3,56) L/setmana, respectivament. Aquesta disminució equival a una mitjana de -37,34% (\pm 26,42) i -39,11% (\pm 40,79), davant de la disminució de -9,95% (\pm 21,63) en la dosi de 0,0125 mg/kg i un increment de 7,38% (\pm 12,76) a la cohort de tractament convencional.

A la setmana 12, el 71,4% i el 53,3% dels pacients van assolir \geq 20% de reducció de volum parenteral (taula 8) en les cohorts de 0,025 mg/kg i 0,05 mg/kg, respectivament.

Taula 8. Resultats de l'estudi TED-C13-003 en els canvis de requeriments de nutrició parenteral

Variables (resultat setmana 12)	Teduglutida			Tractament convencional (N = 5)
	0,0125 mg/kg (N = 8)	0,025 mg/kg (N = 14)	0,05 mg/kg (N = 15)	
Reducció 10% volum NP; n/N (%)	1/8 (12,5)	10/14 (71)	8/15 (53)	0/5 (0)
Reducció 20% volum NP; n/N (%)	1/8 (12,5)	10/14 (71)	8/15 (53)	0/5 (0)
Canvi absolut volum NP (L/setmana); mitjana (DE)	-0,5 (0,91)	-2,78 (1,99)	-2,57 (3,56)	0,43 (0,75)

% de canvi volum (L/setmana); mitjana (DE)	-9,95 (21,63)	-37,34 (26,42)	-39,11 (40,79)	7,38 (12,76)
Independència infusió \geq 3 dies/setmana; n/N (%)	0/8 (0)	1/14 (7)	4/15 (27)	0/5 (0)
Independència infusió; n/N (%)	0/8 (0)	1/14 (7)	3/15 (20)	0/5 (0)

NP: nutrició parenteral; DE: desviació estàndard.

Reducció de calories en la nutrició parenteral

Les cohorts de 0,025 mg/kg i 0,05 mg/kg van assolir una reducció del total de calories de -35,16% (\pm 38,78) i -35,11% (\pm 53,04), respectivament. El canvi observat a la cohort de dosi baixa va ser de -10,04% (\pm 26,1); en canvi, els requeriments calòrics a la cohort de tractament convencional van incrementar el 4,31% (\pm 5,36).

Reducció del temps d'infusió

L'avaluació del temps d'infusió confirma els resultats obtinguts de la disminució del volum parenteral i les calories. El tractament amb teduglutida a les dosis de 0,025 mg/kg i 0,05 mg/kg van reduir una mitjana de 3,94 (\pm 3,75) i 4,18 (\pm 4,08) hores/dia l'administració de nutrició parenteral segons dades obtingudes a partir del diari del pacient.

Aquests resultats són consistents amb els obtinguts en la disminució de dies d'infusió a la setmana. Així, les cohorts de les dosis 0,025 mg/kg i 0,05 mg/kg van assolir una disminució de -0,69 (\pm 1,97) i -1,36 (\pm 2,37) dies/setmana, respectivament. En el mateix sentit, 5 pacients en total van aconseguir una disminució \geq a 3 dies en la infusió de nutrició parenteral i, d'aquests, 4 (10,8%) la independència completa a la setmana 12. No obstant això, a la setmana 16 (4 setmanes després de la retirada del tractament), 2 dels pacients van necessitar suport parenteral altra vegada.

En canvi, en la cohort de dosi baixa i la cohort de tractament convencional no es van detectar diferències respecte al valor basal en les variables anteriors.

Increment del volum de la nutrició enteral

Les dades obtingudes respecte a la nutrició enteral (volum i calories) són semblants entre les quatre cohorts. Així doncs, a la setmana 12 es va incrementar el volum de nutrició enteral de les cohorts tractades amb teduglutida a les dosis de 0,0125 mg/kg, 0,025 mg/kg i 0,05 mg/kg un 23,50% (\pm 22,06), 50,93% (\pm 61,42) i 57,96% (\pm 44,95), davant del 16,82% (\pm 14,92) en la cohort de tractament convencional. Aquest increment es va acompanyar també d'un augment dels requeriments calòrics, més elevats en els pacients tractats amb dosis de 0,05 mg/kg de teduglutida.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de teduglutida ha estat avaluada en 168 pacients adults en els estudis pivot CL04 i CL20. D'aquests, 109 pacients han estat exposats al fàrmac a dosis de 0,05 mg/kg i 0,1 mg/kg durant una mitjana de 24 setmanes.

En població pediàtrica, la seguretat s'ha avaluat en 42 pacients en el estudi TED-C13-003. D'aquests, 37 han estat exposats a teduglutida durant 12 setmanes.

El perfil de seguretat segueix un patró semblant entre la població adulta i pediàtrica.

Esdeveniments adversos més freqüents

En els estudis, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 52% en el grup de teduglutida comparat amb 36% en el grup control. En la dosi aprovada a la fitxa tècnica (0,05 mg/kg), 88,3% dels pacients van experimentar algun EA davant del 83,1% del grup control. L'elevada taxa d'EA en ambdós grups d'estudi reflecteix les complicacions associades a la malaltia i al suport parenteral.

Els EA més freqüents van ser el dolor i la distensió abdominal (45%), infeccions en vies respiratòries (28%), nàusees (26%), reaccions en el lloc de la injecció (26%), cefalea (16%) i vòmits (14%). A més, el 38% dels pacients amb ostomia van presentar complicacions.

Els EA que es van notificar de manera més freqüent ($\geq 5\%$) en pacients del grup de teduglutida en comparació al grup control es mostren a la taula 9.

Taula 9. Reaccions adverses freqüents ($\geq 5\%$) en pacients adults tractats amb teduglutida

Esdeveniments adversos n (%)	Teduglutida (N = 109)	Placebo (N = 59)
Dolor abdominal	31 (28,4)	12 (20,3)
Nàusees	28 (25,7)	12 (20,3)
Distensió abdominal	18 (16,5)	1 (1,7)
Complicació ostomia GI	17 (15,6)	3 (5,1)
Cefalea	17 (15,6)	8 (13,6)
Vòmits	15 (13,8)	6 (10,2)
Nasofaringitis	14 (12,8)	2 (3,4)
Infeccions tracte urinari	14 (12,8)	7 (11,9)
Hematoma lloc injecció	12 (11)	3 (5,1)
Fatiga	10 (9,2)	5 (8,5)
Pirèxia	10 (9,2)	5 (8,5)
Sèpsia de catèter	9 (8,3)	2 (3,4)
Flatulència	9 (8,3)	4 (6,8)
Edema perifèric	9 (8,3)	2 (3,4)
Disminució gana	8 (7,3)	2 (3,4)
Grip	8 (7,3)	1 (1,7)
Eritema lloc injecció	8 (7,3)	0
Artràlgia	7 (6,4)	3 (5,1)
Diarrea	7 (6,4)	6 (10,2)
Dolor abdominal superior	6 (5,5)	1 (1,7)
Infecció relacionada amb catèter	6 (5,5)	1 (1,7)

GI: gastrointestinal.

La majoria dels EA van ser de caràcter lleu o moderat i, en general, transitoris, sobretot els de tipus gastrointestinal.

No s'han identificat nous EA en pacients exposats a la dosi de 0,05 mg/kg de teduglutida en els estudis d'extensió a llarg termini.

Un 26% de pacients exposats a teduglutida van tenir reaccions en el lloc de la injecció en comparació amb un 5% del grup control. Les reaccions van incloure hematomes, eritema, dolor, inflamació i hemorràgia. Cap d'elles va donar lloc a la discontinuïtat del tractament. Les reaccions al lloc de la injecció es van considerar dosidependents.

Malgrat que el perfil de seguretat en nens i adolescents va ser semblant al de la població adulta, cal destacar que la fatiga, les deposicions doloroses i el mareig es van notificar amb més freqüència a la població pediàtrica.

Esdeveniments adversos greus

Es van notificar esdeveniments adversos greus (EAG) en el 35,8% dels pacients exposats a teduglutida (39/109) davant del 28,8% (17/59) en el grup control. Aquests EAG van ser de gravetat semblant entre les dos dosis de teduglutida sense poder-se establir una dosidependència. A 9,2% de pacients la reacció adversa greu es va relacionar amb la teduglutida.

Els esdeveniments més freqüents van ser l'obstrucció intestinal, pirèxia, colecistitis aguda, sèpsia de catèter, infeccions relacionades amb el catèter, infeccions del tracte urinari, bacterièmia i efectes relacionats amb el dispositiu (mal funcionament, ruptura, entre d'altres).

A l'estudi TED-C13-003, els EAG més freqüents van ser les infeccions i pirèxia i les complicacions relacionades amb el catèter.

Es van notificar tres càncers durant el tractament amb teduglutida, en dos d'ells –un adenocarcinoma amb metàstasi hepàtica de probable origen gastrointestinal no filiat i un carcinoma de pulmó– no es va poder descartar la seva relació amb el tractament. Atès el mecanisme d'acció de la teduglutida com a inductor de factors de creixement i d'hiperplàsia epitelial, així com dades derivades d'animals on s'ha observat l'aparició de tumors biliars benignes a dosis altes, pot ser plausible la inducció i/o promoció de tumors benignes i/o malignes. Tot i així, el nombre d'esdeveniments és baix i no es pot determinar si la incidència és major que en població semblant.

Morts

Durant el desenvolupament dels dos estudis pivot no es va notificar cap mort. A l'estudi d'extensió CL21 van morir dos pacients a conseqüència del càncer. El primer va ser un càncer de pulmó probablement relacionat amb el tabaquisme. El segon, previst en l'apartat anterior, va ser l'adenocarcinoma amb metàstasi hepàtica. Es va considerar un esdeveniment advers greu relacionat amb el tractament.

Discontinuations per esdeveniments adversos

En general, un 10,4% dels pacients tractats amb teduglutida van discontinuar el tractament de forma prematura com a conseqüència d'un EA davant del 6,8% de pacients en el grup control. La majoria de les discontinuacions es van relacionar amb trastorns gastrointestinals.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Immunogenicitat

La teduglutida és un pèptid que pot desencadenar la formació d'anticossos. En els estudis, es va observar un increment del desenvolupament d'anticossos paral·lel a l'exposició del fàrmac. Als 24 mesos de tractament, aproximadament, un 33% dels pacients presentaven formació d'anticossos. No obstant això, cap dels anticossos va ser neutralitzant i no es va poder demostrar un efecte sobre l'eficàcia o seguretat.

Proteïna C reactiva

Es va observar un increment de la proteïna C reactiva durant la primera setmana de tractament amb teduglutida (25 mg/L) que va anar disminuint amb el temps fins a un valor aproximat d'1,5 mg/L a les 24 setmanes de tractament. El significat clínic d'aquest increment és incert i per aquest motiu es recomana el seu monitoratge.

Via biliar i pàncrees

Un total de 5 pacients van patir EA relacionats amb la via biliar. D'aquests, 4 (3,7%) en el grup de teduglutida i 1 (1,7%) al grup control. Els 4 pacients del grup de teduglutida van notificar colecistitis i cap del grup control. Aquests 4 casos no es van relacionar amb un efecte dosidependent.

En la mateixa direcció, 4 pacients van notificar EA relacionats amb el pàncrees, d'aquests 3 (2,8%) estaven tractats amb teduglutida.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none">- hipersensibilitat al principi actiu,- possible neoplàsia maligna o neoplàsia activa,- pacients amb antecedents de neoplàsia maligna en el tracte gastrointestinal (inclòs el sistema hepatobiliar i pàncrees).
Precaucions	<ul style="list-style-type: none">- pòlips colorectals: abans d'iniciar tractament s'ha de realitzar una colonoscòpia amb eliminació de pòlips. En nens menors de 12 anys només es realitzarà una colonoscòpia en el cas de presentar sang a les femtes. Es recomana realitzar colonoscòpies de seguiment durant el tractament,- neoplàsia intestinal, inclòs el sistema hepatobiliar: en cas de neoplàsia s'ha de suspendre el tractament,- valorar la necessitat de continuar el tractament en cas d'aparició de símptomes a: vesícula biliar i vies biliars, pàncrees i obstrucció intestinal,- sobrecàrrega de líquids: monitorar pacients amb cardiopatia per detectar hipervolemia,- hidratació: no suspendre bruscament el suport parenteral i valorar l'estat d'hidratació del pacient després de realitzar una disminució del volum de suport parenteral.
Interaccions	<ul style="list-style-type: none">- no s'espera que hi hagi interaccions farmacològiques com a conseqüència de l'efecte farmacodinàmic existeix un risc d'augmentar l'absorció de la medicació concomitant.

6.3. Pla de gestió de riscos^{8,24}

El pla de gestió de riscos inclou els riscos identificats següents: colecistitis, esdeveniments adversos relacionats amb el pàncrees, esdeveniments cardiovasculars, obstrucció intestinal, complicacions a l'ostomia, creixement de pòlips al còlon preexistents, neoplàsies benignes del tracte gastrointestinal, tumorogènesi i l'ansietat (identificats). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pacients amb malalties concomitants inestables i en la seguretat a llarg termini.

A més, com a part del pla de gestió de riscos de teduglutida es duran a terme dos estudis clínics. El primer és un estudi en població pediàtrica per avaluar la seguretat a llarg termini i generar evidència més robusta i un segon estudi per avaluar l'eficàcia de la teduglutida en accelerar el temps a assolir la independència de la nutrició parenteral. També s'ha acordat la realització d'un registre prospectiu de pacients amb SIC en el qual s'inclourà la utilització de la teduglutida en la pràctica clínica habitual.

7. Validesa interna i aplicabilitat

En general, els estudis pivot en adults es consideren de qualitat acceptable.

El nombre de pacients inclosos i la durada dels assaigs són adequats tenint en consideració que es tracta d'una condició minoritària. A més, s'han dut a terme estudis d'extensió per avaluar la seguretat, tolerabilitat i eficàcia a més llarg termini.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos als estudis són extrapolables a la població diana del tractament. Els pacients recullen l'heterogeneïtat observada a la pràctica clínica habitual. Cal destacar, però, que la incidència de la malaltia de Crohn és inferior al nostre entorn i, en canvi, la incidència de patologia traumàtica és superior respecte a la dels pacients inclosos en els estudis.

El comparador utilitzat va ser el placebo, per tant, es va poder avaluar l'efecte farmacològic net de teduglutida en la població inclosa. A més, atesa la manca actual de tractament específic de la patologia, la utilització de placebo es considera acceptable.

En els estudis en població adulta es van detectar dificultats alhora de mantenir el cec en pacients amb ostomia, en els quals es podia observar una inflamació localitzada com a conseqüència del tractament amb teduglutida. No es va considerar que aquest fet pogués variar els resultats obtinguts d'eficàcia i seguretat.

A l'estudi pivot inicial CL0600-004 es va realitzar una esmena de la variable principal que va donar lloc al canvi d'aquesta. El CHMP no va estar d'acord amb el canvi proposat i va aconsellar afegir la variable proposada com a variable secundària. La rellevància i validesa de la resposta de la variable principal finalment utilitzada és incerta.

Actualment, no existeixen recomanacions establertes per al desenvolupament clínic de productes destinats al tractament de la SIC. Fins al moment s'han utilitzat variables relacionades amb canvis en el volum de suport parenteral. Aquestes variables es consideren acceptables sempre que es defineixin algorismes de quan i com modificar el volum. Però, l'objectiu del tractament de la SIC és difícil d'establir degut a l'elevada heterogeneïtat de la població que presenta aquesta malaltia i de les necessitats dels pacients. Idealment, l'objectiu i la rellevància clínica del tractament s'hauria d'establir de manera individual. En pacients amb requeriments menors de suport parenteral l'objectiu seria la retirada total d'aquest; en canvi, pacients amb requeriments elevats l'objectiu seria la disminució del volum setmanal.

La variable principal utilitzada a l'estudi confirmatori (proporció de pacients que assoleixen una disminució $\geq 20\%$ en el volum de nutrició parenteral setmanal) s'ha considerat acceptable. Tot i així, la rellevància clínica d'aquesta variable s'hauria d'avaluar conjuntament amb els dies d'independència de nutrició parenteral i amb símptomes percebuts i notificats pels pacients per tal de poder valorar la qualitat de vida i la millora simptomàtica percebuda.

El laboratori titular va dissenyar i validar un qüestionari de qualitat de vida específic per al tractament de la SIC en pacients adults. A l'estudi confirmatori no es van detectar diferències entre grups. En aquest sentit, es relaciona la manca d'efecte del fàrmac sobre la qualitat de vida amb l'heterogeneïtat de la població inclosa i amb la manca de sensibilitat de l'instrument. Aquest fet posa en dubte la rellevància clínica dels resultats obtinguts.

Actualment, l'evidència disponible en població pediàtrica és molt limitada. A més, l'extrapolació de les dades obtingudes en població adulta és difícil, ja que les indicacions, les dosis, els temps de tractament i els beneficis quant a la disminució de les complicacions en població pediàtrica són diferents respecte a les dels adults. Variables com el creixement o la disminució de complicacions cròniques, com l'hepatopatia, prenen més importància.

Amb les dades de les quals disposem actualment, es fa difícil valorar la influència de l'etiologia de la resecció, la llargada residual d'intestí i la presència del còlon en els resultats obtinguts. I, per tant, dificulta la selecció d'una subpoblació on es pugui preveure un efecte rellevant del fàrmac.

Manquen dades d'eficàcia i seguretat a més llarg termini, en aquest sentit el pla de gestió de risc preveu la creació d'un registre prospectiu observacional per recollir dades de la utilització de teduglutida en la pràctica clínica habitual.

Es desconeix si la teduglutida és capaç de reduir la freqüència de les complicacions relacionades amb la nutrició parenteral a llarg termini.

No es disposa d'evidència del fàrmac en pacients amb malalties concomitants greus i clínicament inestables (cardiovasculars, respiratòries, renals, infeccioses, endocrines hepàtiques o de l'SNC) ni tampoc de l'efecte del fàrmac sobre paràmetres de desenvolupament en pediatria.

En conclusió, les dades obtingudes dels estudis pivot mostren el benefici del fàrmac en la reducció del volum de suport parenteral i els resultats obtinguts de variables secundàries i exploratòries semblen

recolzar aquest resultat. No obstant això, no s'han observat canvis en les variables relacionades amb la qualitat de vida dels pacients i la proporció de subjectes que assolixen independència total de suport parenteral és baixa.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / cost incremental

A la taula 10, es presenta el cost del tractament amb teduglutida davant del cost de nutrició parenteral diària.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos del tractament. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a manera d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 10. Cost de tractament de teduglutida

	Teduglutida	NPD adults	NPD pediatria
Presentació	Revestivo [®] 5 mg pols i dissolvent per a sol. inj, 28 vials + 28 xeringues	--	
Preu unitari [†]	Teduglutida: 610,32 €	63,11 €NPD/dia	45,08 €NPD/dia
Posologia	0,05 mg/kg/dia	--	
Cost tractament dia*	Teduglutida: 610,32 €	63,11 €NPD/dia	45,08 €NPD/dia
Cost tractament anual**	Ted (indep NPF): 222.766,8 € Ted + 80% NPD adult: 235.893,68 € Ted + 80% NPD ped: 232.143,44 €	16.408,6 € [‡]	11.720,8 € [‡]
Cost tractament incremental*** (percentatge de la diferència)	REF	Ted (indep NPF): + 206.358,2 € (1.257,6%) Ted + 80% NPD: + 219.485,08 € (1.337,6%)	Ted (indep NPF): + 211.046 € (1.800,6%) Ted + 80% NPD: + 220.422,64 € (1.880,6%)

Sol. inj: solució injectable; **Ped:** pediatria; **Ted:** teduglutida.

[†] PVL + 4% IVA – deducció facturació RDL, en euros, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), octubre de 2017.

* El cost del tractament es calcula per a pacients adults amb pes corporal de 60 kg (3 mg/dia) i per a pacients pediàtrics amb pes corporal de 15 kg (0,75 mg/dia). No s'ha considerat el reaprofitament de vials.

** Atès que la teduglutida i l'NPD no són tractaments excloents, el càlcul del cost del tractament anual amb teduglutida i el seu corresponent cost incremental s'ha determinat per mitjà d'una anàlisi de sensibilitat en un rang que va des d'assolir la independència d'NPD amb teduglutida fins a una reducció únicament d'un 20% dels requeriments d'NPD (criteri resposta assaigs).

*** Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador.

[‡] Es considera una mitjana de 5 dies/setmana de dependència a NPD.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients pediàtrics amb SIC a Catalunya prové d'un estudi retrospectiu de pacients que havien rebut NPD a Espanya durant l'any 2013.²⁵ Si es preveuen aquestes dades i es considera la població a Catalunya l'any 2017, el nombre susceptible de pacients pediàtrics a tractar al nostre entorn seria de 6 pacients.

L'estimació de pacients adults amb SIC a Catalunya també prové de dades provinents de registre d'NPD. Si es consideren els percentatges de pacients amb NPD crònica i amb diagnòstic de SIC, el nombre de pacients susceptibles a rebre tractament seria de 12 a 25 pacients.

El laboratori titular ha proposat unes dades de penetració al mercat de teduglutida basades en les alternatives terapèutiques actuals, en les dades d'utilització a altres països europeus i en la continuïtat del tractament un cop es realitzi el seguiment dels pacients.

A continuació, es presenta una taula amb l'estimació de l'impacte pressupostari durant el primer, segon i tercer any de tractament.

Taula 11. Estimació de l'impacte pressupostari

	Pacients adults	Pacients pediàtrics
Nombre de pacients màxim susceptibles a rebre tractament	25	6
Penetració pacients primer any / impacte pressupostari anual	2 445.533,6 (2 X 222.766,8 €)	1 222.766,8 (1 X 222.766,8 €)
Penetració pacients segon any / impacte pressupostari anual	5 1.113.834 (5 X 222.766,8 €)	3 668.300,4 (3 X 222.766,8 €)
Penetració pacients tercer any / impacte pressupostari anual	8 1.782.134,4 (8 X 222.766,8 €)	4 891.067,2 (4 X 222.766,8 €)
Impacte pressupostari anual màxim estimat	5.569.170 € (25 X 222.766,8 €)	1.336.601 € (6 X 222.766,8 €)
% despesa respecte al total CatSalut*	0,3% (31 pacients totals)	
% despesa respecte al total MHDA*	0,78% (31 pacients totals)	

*Import obtingut del tancament del CatSalut l'any 2016.

L'impacte anual que suposaria tractar al màxim de pacients (25 adults + 6 nens) seria de **6.905.771 €**

Annex. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

La guia europea *ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults*²⁶ recomana la utilització de teduglutida en aquells pacients amb SIC candidats a rebre factors de creixement; i posiciona l'anàleg de GLP-2 davant de la somatotropina (aprovada per aquesta indicació als Estats Units d'Amèrica) amb un grau d'evidència moderat. Recomana que la prescripció d'aquests tractaments i el seguiment dels pacients es realitzin sota la supervisió d'un especialista amb experiència en el tractament de la SIC. Atesa les incerteses en el potencial de complicacions a llarg termini, es requereix un monitoratge estret dels pacients. A més, alhora de decidir iniciar un tractament recomana tenir en compte el cost-eficàcia i el balanç benefici-risc de cada pacient.

Avaluacions d'altres organismes

Taula X. Recomanacions d'altres organismes sobre teduglutida

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	Pendent d'avaluació.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	08.02.2016: no es recomana el seu ús al sistema nacional de salut atès que el titular no ha presentat la sol·licitud.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	27.07.2016: el CDEC recomana el finançament de la teduglutida sota els criteris següents: <ul style="list-style-type: none">- edat \geq 18 anys,- SIC com a conseqüència d'una resecció intestinal,- dependència a nutrició parenteral \geq 12 mesos,- requeriment de nutrició parenteral \geq 3 dies/setmana,- freqüència i volum de nutrició parenteral estable durant el mes anterior. La teràpia s'hauria de discontinuar si no s'assoleix el 20% de reducció de volum parenteral a la setmana 24 de tractament. A més, s'estableixen les següents condicions: <ul style="list-style-type: none">- disminució substancial del preu,- el maneig dels pacients s'ha de realitzar per un metge especialista en SIC.
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	22.02.2017: la comissió de la transparència recomana la inclusió de la teduglutida al servei nacional de salut per al tractament de la SIC en pacients \geq 1 any després del període d'adaptació i amb necessitat de nutrició parenteral. Es recomana que la prescripció del fàrmac es porti a terme per un especialista en nutrició parenteral i un cop s'han implementat totes les mesures necessàries per aconseguir la retirada de la nutrició parenteral. La taxa proposada de reemborsament és del 65%.

CDEC: Canadian Drug Expert Committee.

Bibliografia

1. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein T, Jeejeebhoy KN, Jeppesen B, Shaffer J. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure : Consensus Definitions and Overview. 2006;3565(5):6–10.
2. DiBaise JK. Pathophysiology of short bowel syndrome. In:UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2017.
3. Kim ES, Keam SJ. Teduglutide : A Review in Short Bowel Syndrome. Drugs. 2017;1–8.
4. Rodríguez A, Cánovas G. Síndrome de intestino corto en adultos. Tratamiento nutricional. 2004;51(4):163–72.
5. Carey A. Chronic complications of short bowel syndrome in children. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2017.
6. DiBaise JK. Chronic complications of the short bowel syndrome in adults. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2017.
7. Rouch JD, Dunn JCY. New Insights and Interventions for Short Bowel Syndrome. 2017.
8. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report. Revestive (teduglutide). EMEA/H/C/002345/II/0020. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); maig 2016. [Consulta: juliol de 2017].
9. Moreno JM, Planas M, Lecha M, Virgili N, Gómez-Enterría P, Ordóñez J et al. The year 2002 national register on home-based parenteral nutrition. Nutr Hosp. 2005 Jul-Aug. 20 (4): 249-53.
10. Juana-Roa J, Wanden-Berghe C, Sanz-valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. Nutr Hosp. 2011;26(2):364–8.
11. Wales PW, Christison-lagay ER. Short bowel syndrome : epidemiology and etiology. YSPSU. 2010;19(1):3–9.
12. Gomollón F. Síndrome de intestnio corto. Fracaso intestinal. In: S.A. JE, editor. Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. Madrid; 2012.
13. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. Gut. 1999; 44:844-852.
14. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Còlonic preservation reduces the need for parenteral therapy, increases the incidence of renal stones but does not change the high prevalence of gallstones in patients with a short bowel.
15. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, Beaugerie L, Ngo Y, Malafosse M et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. J Parenter Enteral Nutr. 1996; 20:275-280.
16. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short Bowel Syndrome: Highlights of patient management, quality of life and survival. J Parenter Enter Nutr. 2014;XX(X):1–11.
17. Vanderhoof JA, Pauley-Hunter RJ. Management of the short bowel syndrome in adults. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2017.
18. Fitxa tècnica de Revestive (teduglutida). Shire Pharmaceuticals. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017. [Consulta: agost de 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/.

19. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, Keefe SJO. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and / or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. 2011.
20. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O SJD et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473–1481.e3.
21. Ournal THEJ, Ediatrics OFP, Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr*. 2016;181:102–111.e5.
22. Schwartz LK, Keefe SJDO, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape U et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. 2016;(December 2015).
23. European medicines agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. London (United Kingdom); 2009.
24. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Revestive (teduglutide). EMEA/H/C/002345. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); agost 2012. [Consulta: agost de 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_libra.
25. Castejón E, Fernández B, Díaz J, Rubio M, Masip E, Moreno JM et al. Presente de la nutrición parenteral domiciliaria en España: estudio descriptivo. *Rev Esp Pediatr*. 2014; 70 (3):109-75.
26. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Bekker P et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. 2016;35.