

Revestive[®] (teduglutyd)

w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2016

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted names]

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Shire Polska Sp z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 27 czerwca 2016 r.

Spis treści

Streszczenie	7
Wykaz skrótów	16
1. Analiza kliniczna	18
1.1. Cel opracowania	19
1.2. Metodyka	19
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	19
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	19
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	20
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	21
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	22
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych	23
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	23
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	24
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	24
1.2.5. Analiza statystyczna.....	24
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	26
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	33
1.5. Teduglutyd versus placebo – porównawcza analiza efektywności klinicznej na podstawie badań z randomizacją.....	36
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	36
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	40
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	40
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	42
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	44
1.5.4. Wydłużone fazy badań RCT	45
1.5.5. Skuteczność kliniczna	48
1.5.5.1. Odpowiedź na leczenie.....	49
1.5.5.1. Uzyskanie autonomii pokarmowej	51
1.5.5.2. Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień	52
1.5.5.3. Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe	52
1.5.5.4. Dobowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe	54

1.5.5.5.	Doustna podaż płynów	55
1.5.5.6.	Dobowa diureza.....	56
1.5.5.7.	Skumulowany wpływ na objętości płynów.....	57
1.5.5.8.	Podaż energii w żywieniu pozajelitowym.....	58
1.5.5.9.	Zmiana masy ciała.....	59
1.5.5.10.	Ocena składu ciała	60
1.5.5.11.	Stężenie cytruliny	61
1.5.5.12.	Ocena jakości życia	62
1.5.5.12.1.	Zmiana wyniku kwestionariusza SBS-QoL	63
1.5.5.12.2.	Odpowiedź na leczenie według SBS-QoL	65
1.5.5.12.3.	SBS-QoL – zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym	65
1.5.5.13.	Ocena skuteczności klinicznej teduglutylidu na podstawie wydłużonych faz badań Jeppesen 2011 i STEPS.....	67
1.5.5.13.1.	Odpowiedź na leczenie	67
1.5.5.13.2.	Uzyskanie autonomii pokarmowej.....	69
1.5.5.13.3.	Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu	70
1.5.5.13.4.	Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe.....	72
1.5.5.13.5.	Stężenie cytruliny	75
1.5.1.	Bezpieczeństwo	76
1.5.1.1.	Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane.....	76
1.5.1.2.	Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane.....	78
1.5.1.3.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia.....	79
1.5.1.4.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	80
1.5.1.1.	Ocena objawów ze strony układu pokarmowego u chorych stosujących opioidy	82
1.5.1.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania teduglutylidu na podstawie wydłużonych faz badań Jeppesen 2011 i STEPS.....	83
1.6.	Długoterminowa terapia teduglutylidem – badanie STEPS-3	90
1.6.1.	Ocena trwałości efektu leczenia teduglutylidem	92
1.7.	Badania bez randomizacji.....	97
1.7.1.	Opis metodyki włączonych badań	97
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji	100
1.7.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	100
1.7.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	103

1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	104
1.7.4.	Skuteczność kliniczna	105
1.7.4.1.	Odpowiedź na leczenie.....	106
1.7.4.2.	Uzyskanie autonomii pokarmowej.....	107
1.7.4.3.	Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego.....	107
1.7.4.4.	Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe	108
1.7.4.5.	Dobowa diureza.....	109
1.7.4.6.	Zmiana masy ciała.....	110
1.7.5.	Bezpieczeństwo	110
1.8.	Zestawienie wyników dotyczących chorych uzyskujących autonomię pokarmową	112
1.9.	Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	120
1.10.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. 124	
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	127
1.12.	Badania w toku.....	128
1.13.	Wyniki.....	129
1.14.	Dyskusja.....	143
1.15.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	147
1.16.	Wnioski końcowe	149
2.	Piśmiennictwo	150
3.	Załączniki	155
3.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach RCT według narzędzia „risk of bias”.....	156
3.2.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	157
3.2.1.	Narzędzie „risk of bias”	157
3.2.2.	Skala Jadad	158
3.2.3.	Skala NICE	158
3.2.4.	Kwestionairusz SBS-QoL	158
3.3.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	160
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	163
3.5.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	163
3.6.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	163

3.7.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	165
3.8.	Dodatkowe wyniki metaanaliz różnicy ryzyka.....	166
3.8.1.	Odpowiedź na leczenie.....	166
3.8.2.	Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane.....	166
3.8.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	167
3.8.4.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	167
3.9.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	168
3.9.1.	Badania z randomizacją.....	168
3.9.2.	Badania bez randomizacji.....	174
3.9.3.	Ocena trwałości efektu leczenia teduglutydem	184
3.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu	186
3.11.	Spis tabel	187
3.12.	Spis wykresów	192

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa teduglutylidu w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita (*ChPL Revestiv[®] 2015*) w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny teduglutylidu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej teduglutylidu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – teduglutyd podawany podskórnie w dawce zarejestrowanej (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – leczenie standardowe (żywienie pozajelitowe), placebo dla teduglutylidu dodane do leczenia standardowego celem zaślepienia oceny porównawczej;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie (odsetek chorych, u których zmniejszeniu o $\geq 20\%$ uległa objętość żywienia pozajelitowego), zmiany bezwzględ-

ne i procentowe objętości żywienia pozajelitowego, liczba dni z podawaniem żywienia pozajelitowego, odsetek chorych z autonomią pokarmową (całkowitym uniezależnieniem się od żywienia pozajelitowego), zmiana podaży doustnej, diureza, skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*) obejmujący zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszenia doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy, zmiany masy i składu ciała, jakość życia, stężenie cytruliny, utrzymanie się efektu leczenia po zakończeniu podawania teduglutylidu, bezpieczeństwo.

Do analizy włączano badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych oraz opisy przypadków w formie pełnotekstowej. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych włączając streszczenia lub plakaty doniesień, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT, a także prezentujące inne badania kliniczne dotyczące analizowanej interwencji, nieopublikowane w pełnym tekście (badania z lub bez randomizacji, opisy przypadków lub serii przypadków).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych oraz badaniach bez randomizacji.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne

oceniające teduglutyd w populacji chorych z zespołem krótkiego jelita, pozostających zależnymi od żywienia pozajelitowego: *Burness 2013*, *Dibb 2013*, *Naberhuis 2015* i *Wilhelm 2014*.

Powyższe opracowania wtórne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. Wyniki i wnioski prezentowane w tych opracowaniach były zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego raportu.

Teduglutyd vs placebo – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 wielośrodkowe, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania teduglutylu w leczeniu pacjentów z zespołem krótkiego jelita (ZKJ) i zależnością od żywienia pozajelitowego (ŻP): *Jeppesen 2011* (publikacja *Jeppesen 2011* oraz doniesienie konferencyjne *Jeppesen 2008*) i *STEPS* (publikacja *Jeppesen 2012* i *Jeppesen 2013* [ocena jakości życia] oraz doniesienia konferencyjne *Fujioka 2015b*, *Jeppesen 2011a* i *Jeejeebhoy 2014*). Obydwa badania były próbami wysokiej lub dobrej jakości (odpowiednio ocena 5/5 i 4/5 punktów w skali Jadad), które przeprowadzono w Europie (w tym w Polsce) i Ameryce Północnej. Ponadto włączono również dwa doniesienia *Fujioka 2015* i *Fujioka 2015a*, prezentujące dodatkową analizę bezpieczeństwa w podgrupie chorych stosujących leki narkotyczne na podstawie obu włączonych badań.

W obu badaniach testowano hipotezę wyższości (*superiority*) teduglutylu w porównaniu z placebo we wpływie na zmniejszenie o $\geq 20\%$ zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w okresie 20 i 24 tygodni leczenia. Poniżej przedstawiono dane dotyczące teduglutylu stosowanego w zarejestrowanej dawce 0,05 mg/kg/dzień. Nie uwzględniono danych dla dawki leku 0,10 mg/kg/dzień ocenianej w próbie *Jeppesen 2011*.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o $\geq 20\%$ w 20. i 24. tygodniu). W obu badaniach odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie większy w grupie teduglutylu w porównaniu do grupy

kontrolnej, w badaniu *Jeppesen 2011* odpowiednio 45,7% vs 6,3%: RB = 7,31 (95% CI: 1,06; 50,48), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), $p = 0,0435$, natomiast w *STEPS* – 63% vs 30%: RB = 2,08 (95% CI: 1,25; 3,46), NNT = 4 (95% CI: 2; 8), $p = 0,0049$ (*STEPS*). Zostało to potwierdzone metaanalizą wyników obu prób klinicznych: RB = 2,58 (95% CI: 1,54; 4,32), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p = 0,0003$.

Uzyskanie autonomii pokarmowej (całkowite uniezależnienie od ŻP). W okresie 24 tygodni leczenia w próbie *Jeppesen 2011* w grupie teduglutylu u 2 (5,7%) chorych wystąpiła autonomia pokarmowa, w grupie kontrolnej nie stwierdzono takiego przypadku. W badaniu *STEPS* w okresie 24 tygodni leczenia nie odnotowano żadnego przypadku autonomii pokarmowej.

Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień. W badaniu *STEPS* odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby dni z żywieniem pozajelitowym w ciągu tygodnia o co najmniej 1 dzień wynosił 53,8% w grupie teduglutylu i 23,1% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie: RB = 2,33 (95% CI: 1,23; 4,44), NNT = 4 (95% CI: 2; 10), $p = 0,0097$.

Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe. W obu badaniach średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe było większe w grupach teduglutylu w porównaniu do placebo, ale różnica pomiędzy grupami była istotna wyłącznie w próbie *STEPS*: -4,40 l/tydz. vs -2,30 l/tydz., MD = -2,10 l/tydz. (95% CI: -3,49; -0,71), $p = 0,0031$. W badaniu *Jeppesen 2011* wartości te wyniosły odpowiednio: -2,50 l/tydz. vs -0,90 l/tydz., MD = -1,60 l/tydz. (95% CI: -3,40; 0,20), $p = 0,08$.

Metaanaliza powyższych wyników potwierdziła istotny statystycznie wpływ teduglutylu na zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe: WMD = -1,91 l/tydz. (95% CI: -3,01; -0,81), $p = 0,0007$.

Dobowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe uległo istotnie statystycznie większej redukcji u chorych leczonych teduglutylu niż u pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio średnia zmiana -354 ml/dzień vs -128 ml/dzień, MD =

-226,0 (95% CI: -403,34; -48,66), $p = 0,0125$ (Jeppesen 2011).

Doustna podaż płynów. W przypadku założonej protokołem prób redukcji objętości żywienia pozajelitowego, ma ona wiązać się ze zwiększeniem wchłaniania jelitowego ustalonej objętości podawanych doustnie płynów, bez konieczności jej zwiększania celem utrzymania nawodnienia chorego. W badaniu Jeppesen 2011 zmiany doustnej podaży płynów po 24 tygodniach obserwacji nie różniły się pomiędzy grupami (TED vs PBO), odpowiednio średnia zmiana -20 ml/dzień i -59 ml/dzień, $p = 0,8135$. Odmienne w próbie STEPS różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, wskazując dodatkowo na niekorzystną konieczność zwiększenia podaży w grupie placebo, MD = -253,80 ml/dzień (95% CI: -287,61; -219,99), $p < 0,0001$. Wynik metaanalizy obu badań był statystycznie istotny, na korzyść teduglutylu: WMD = -252,34 ml (95% CI: -286,07; -218,62), $p < 0,0001$.

Dobowa diureza. Redukcja objętości żywienia pozajelitowego nie powinna wiązać się ze spadkiem diurezy i odwodnieniem chorego. W badaniach Jeppesen 2011 i STEPS różnice pomiędzy grupami w średnich zmianach dobowej diurezy były istotne statystycznie, na korzyść teduglutylu, odpowiednio MD = 251 ml/dzień (95% CI: 62,79; 439,21), $p \leq 0,01$ i MD = 119,05 ml/dzień (95% CI: 97,31; 140,79), $p < 0,0001$. Wynik metaanalizy wskazywał, iż teduglutyd dodany do ŻP w porównaniu do placebo dodanego do ŻP skutkowało istotnie większym wzrostem dobowej diurezy: WMD = 120,79 ml/dzień (95% CI: 99,19; 142,38), $p < 0,0001$.

Skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*) stanowił dodatkowy punkt końcowy obu badań i był oceniany jako suma arytmetyczna zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszenia doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy (ujemna wartość FCE rozumiana była jako korzystny wpływ leczenia na wchłanianie i czynność jelit, bo przekładała się na zmniejszenie objętości ŻP, bez konieczności zwiększenia doustnej podaży płynów celem utrzymania nawodnienia lub spadku diurezy, świadczącej o odwodnieniu).

W obu badaniach Jeppesen 2011 i STEPS wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w średnich zmianach wartości FCE na korzyść teduglutylu, odpowiednio: MD = -816 ml/dzień (SD: 982) po 20 tygodniach obserwacji i MD = -4,30 l/tydz. (95% CI: -6,51; -2,09) po 24 tygodniach obserwacji, $p = 0,0001$. Z uwagi na różnice w prezentacji wyników odstąpiono od metaanalizy.

Podaż energii w żywieniu pozajelitowym. W próbie Jeppesen 2011 w obu grupach odnotowano zmniejszenie podaży energii dostarczanej w żywieniu pozajelitowym, zmiana była większa w przypadku stosowania teduglutylu w porównaniu do placebo, odpowiednio średnia zmiana -912 kJ/dzień vs -243 kJ/dzień, ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, MD = -669,0 kJ/dzień (95% CI: -1342,07; 4,07), $p = 0,0514$.

Zmiana masy ciała. W wyniku metaanalizy danych z badań Jeppesen 2011 i STEPS wykazano istotnie większy wpływ teduglutylu w porównaniu do placebo na zwiększenie masy ciała: WMD = 1,38 kg (95% CI: 0,27; 2,49), $p = 0,0145$. W przypadku danych źródłowych, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie jedynie w próbie STEPS: MD = 1,60 kg (95% CI: 0,21; 2,99), $p = 0,0237$; natomiast w Jeppesen 2011: MD = 1,00 kg (95% CI: -0,80; 2,80), $p = 0,3$.

Ocena składu ciała. W próbie Jeppesen 2011 po 24 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmian tłuszczowej masy ciała i całkowitej gęstości mineralnej kości. Jedynie średnie zmiany beztłuszczowej masy ciała były istotnie większe w grupie teduglutylu w porównaniu do grupy kontrolnej, MD = 1,34 kg (95% CI: 0,11; 2,57), $p = 0,0321$ i MD = 3,40% (95% CI: 0,44; 6,36), $p = 0,0244$ (w ocenie autorów publikacji różnice statystycznie nieistotne).

Stężenie cytruliny jest biomarkerem masy enterocytów (większe oznacza zwiększoną zdolność absorpcyjną jelita) i było punktem końcowym ocenianym w badaniach Jeppesen 2011 i STEPS – w obu wykazano, że stosowanie teduglutylu skutkowało zwiększeniem stężenia cytruliny w surowicy i zmiany były istotnie statystycznie większe w porównaniu do zmian w grupach kontrolnych, odpowiednio MD = 9,00 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: 3,12; 14,88), $p = 0,0027$.

i MD = 19,90 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: 14,34; 25,46), $p < 0,0001$. Wnioskowanie potwierdzono metaanalizą danych źródłowych, WMD = 14,38 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: 3,70; 25,06), $p = 0,0083$.

Ocena jakości życia. W badaniu *STEPS* ocenę jakości życia chorych z ZKJ przeprowadzono za pomocą kwestionariusza SBS-QoL dedykowanego dla tej jednostki chorobowej, którego mniejszy wynik świadczy o lepszej jakości życia, a zmiana wyniku $o > 18,4$ punktu jest uznawana za istotną klinicznie.

W 24. tygodniu obserwacji mediana zmian ogólnego wyniku kwestionariusza SBS-QoL wynosiła -5,9 i -1,7 punktu, odpowiednio w grupach teduglutylidu i kontrolnej, różnica mediany (-1,7 punktu) zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, $p = 0,2286$.

Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL, zdefiniowaną jako istotna klinicznie zmiana ogólnego wyniku tego kwestionariusza $o > 18,4$ punktu, wynosił 31,4% w obu grupach badania *STEPS*. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia analizowanego punktu końcowego pomiędzy grupami, $p = 1,00$. Ponadto wiadomo, że chorzy wykazujący odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL rzadziej raportowali zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym, niż pacjenci nieuzyskujący tej odpowiedzi, niezależnie do tego czy stosowali teduglutyd (odpowiednio 36,4% vs 45,8%), czy otrzymywali placebo (27,3% vs 41,7%).

Ocenę jakości życia przedstawiono także w badaniu *Jeppesen 2011*, jednak poza informacją o braku różnic pomiędzy analizowanymi schematami leczenia (według kwestionariuszy SF-36, EQ-5D i IBDQ), nie przedstawiono żadnych danych liczbowych na ten temat.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS* nie wykazały znamienych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia

pomiędzy chorymi otrzymującymi teduglutyd a pacjentami otrzymującymi placebo.

Ponadto w badaniu *STEPS* większość z rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych występowała u podobnego odsetka chorych w obu grupach (TED vs PBO), a do najczęstszych należał ból brzucha (odpowiednio 31,0% vs 23,3%) i nudności (28,6% vs 18,6%). Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jaką wykazano dotyczyła częstości występowania AEs związanych ze stomią, odpowiednio 23,8% vs 7,0%, RR = 3,41 (95% CI: 1,01; 11,54), NNH = 6 (95% CI: 4; 54), $p = 0,0483$ i wzdęć brzucha, odpowiednio 21,4% vs 2,3%, RR = 9,21 (95% CI: 1,22; 69,58), NNH = 6 (95% CI: 4; 17), $p = 0,0313$.

Wydłużone fazy badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*

Włączono dwa otwarte prospektywne badania, stanowiące kontynuację badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*, odpowiednio *O'Keefe 2013* (publikacja *O'Keefe 2013*, doniesienie *Gilroy 2010*) oraz *STEPS-2* (publikacja *Schwartz 2016*, doniesienia: *Jeppesen 2014* i plakacie *Jeppesen 2014a*, *Schwartz 2013*).

W ramach wydłużonych faz badań stosowano leczenie teduglutylidem przez 28 tygodni (*O'Keefe 2013*) lub 24 miesiące (*STEPS-2*), ocenie poddając odpowiednio 25 i 88 chorych. Należy zaznaczyć, iż uwzględniając etap z randomizacją, w fazie wydłużonej *STEPS-2* uczestniczyła podgrupa chorych kontynuujących terapię teduglutylidem (z grupy teduglutylidu: TED/TED), których całkowity okres leczenia wynosił do 120 tygodni i był tożsamy z czasem leczenia w proponowanym programie lekowym.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. W wydłużonych fazach do badań RCT obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie teduglutylidem. Spośród chorych przyjmujących teduglutyd przez 52-tygodnie w ramach wydłużonej fazy do badania *Jeppesen 2011* (podgrupa TED/TED) odpowiedź na leczenie odnotowano u 17 (68%) pacjentów. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 12 (75%) chorych spośród 16 pacjentów z odpowiedzią odnotowaną na końcu etapu z randomizacją próby *Jeppesen 2011*. Spośród 22 chorych z odpowiedzią na leczenie

teduglutydem odnotowaną w fazie z randomizacją badania STEPS, u 95% (21/22) odpowiedź ta utrzymała się w trakcie dodatkowych 24 miesięcy stosowania teduglutylu (w STEPS-2). Ponadto w wydłużonej fazie STEPS-2 w podgrupie TED/TED odpowiedź na leczenie uzyskano dodatkowo u 7 chorych.

Uzyskanie autonomii pokarmowej. Wraz z wydłużaniem się okresu podawania teduglutylu obserwowano wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia autonomii pokarmowej. Spośród chorych leczonych teduglutydem, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej, czyli pacjentów u których terapia teduglutydem trwała łącznie 52 tygodnie, osiągnięcie autonomii pokarmowej obserwowano u 3/25 (12%) pacjentów w porównaniu z 2/35 (5,7%) pacjentami we wcześniejszym okresie 24 tygodni leczenia. Uwzględniając wyłącznie chorych z podgrupy TED/TED, którzy ukończyli próbę STEPS-2 i otrzymywali teduglutyd przez 120 tygodni (okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) autonomię pokarmową odnotowano u 10/30 (33%) chorych, przy czym w krótszym okresie (do 24 tygodni) w próbie STEPS żaden z pacjentów leczonych teduglutydem nie osiągnął 100% zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe.

Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu. Wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji odnotowywano wzrost odsetka chorych, u których zmniejszała się liczba dni wymagających podawania żywienia pozajelitowego. Spośród chorych leczonych teduglutydem zarówno w trakcie badania STEPS, jak i jego wydłużonej fazie STEPS-2 (120 tygodni; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) zmniejszenie w tygodniu dni wymagających podawania mieszanin żywieniowych o co najmniej jeden dzień obserwowano u 70% pacjentów, podczas gdy biorąc pod uwagę tylko pierwsze 24 tygodnie terapii (obserwacja w próbie STEPS) odsetek ten wynosił 53,8%. Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* odnotowali, że wśród chorych, którzy zakończyli 52-tygodniowy okres leczenia teduglutydem w wydłużonej fazie badania *Jeppesen 2011* zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o co najmniej 1 dzień nastąpiło

u 17 (68%) pacjentów. W próbie *Jeppesen 2011* nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego, a więc niemożliwa jest ocena zmian analizowanego punktu końcowego wraz z wydłużeniem okresu terapii.

Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe. Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* odnotowali zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe. Wśród chorych, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej zmniejszenie to wyniosło -4,9 l/tydzień, a więc wartość ta uległa obniżeniu o 52% w odniesieniu do wartości wyjściowej w trakcie 48 tygodni terapii. Uwzględniając wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli pełen okres obserwacji w próbie STEPS-2 odnotowano podobną tendencję. Wśród chorych z grupy TED/TED, którzy otrzymywali teduglutyd przez 120 tygodni; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego średnia zmiana objętości przyjmowanych tygodniowo mieszanin żywieniowych uległa zmniejszeniu o -7,6 (SD: 4,9) l/tydzień (66% zmniejszenie) w porównaniu z wartością wyjściową. Porównując ten wynik z analizą przeprowadzoną wśród chorych przyjmujących teduglutyd w badaniu RCT STEPS należy zauważyć, że wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii objętość przyjmowanych mieszanin żywieniowych uległa dalszej redukcji – po 24 tygodniach leczenia uległa ona zmniejszeniu o -4,4 (SD: 3,80) l/tydzień (zmniejszenie o 32%) w porównaniu do wartości wyjściowej. Wśród chorych przyjmujących teduglutyd przez okres 96-tygodni zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wyniosło 28% (-3,1 l/tydzień) i 39% (4,0 l/tydzień), odpowiednio dla podgrup PBO/TED i NT/TED (rozpoczynających leczenie w ramach fazy otwartej, a wcześniej otrzymujących placebo lub niewłączonych do badania RCT ze względu na zakończenie rekrutacji).

Bezpieczeństwo

Wydłużenie czasu trwania terapii teduglutydem nie wpłynęło na rodzaj oraz częstość występujących zdarzeń niepożądanych.

W trakcie 52 tygodni trwania leczenia teduglutydem w fazie wydłużonej badania *Jeppesen 2011*

zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) odnotowano u 92% chorych otrzymujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień. Wiadomo również, że u 1 (4%) chorego wystąpiło ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, a inny (4%) przerwał leczenie z powodu ciężkiego AEs (niezwiązanego z leczeniem). Dodatkowo odnotowano 1 (4%) przypadek przerwania terapii z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (po 44 tygodniach stosowania teduglutylu). W badaniu *STEPS-2* zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia odnotowano u 95% chorych stosujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień przez okres dodatkowych 96 tygodni (większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie). Spośród odnotowanych TEAEs występujące u 52% uznano za związane z leczeniem, natomiast ciężkie TEAEs wystąpiły u 64% chorych przyjmujących teduglutyd. Zakończenie leczenia odnotowano łącznie u 26% chorych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w wydłużonym okresie obserwacji badania *Jeppesen 2011* należały zakażenia i infekcje pasożytnicze (84%), zaburzenia układu pokarmowego (68%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (52%). Z kolei w próbie *STEPS-2* najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych stanowił ból brzucha (34%) i sepsa odcewnikowa (28%).

Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* podali także, że nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych, EKG, masy ciała chorych i wyników badań fizykalnych. Nie odnotowano nowotworów jelita w badaniu kolonoskopii, ani zmian gruczolakowatych. Podobnie w badaniu *STEPS-2* w badaniu kolonoskopowym nie odnotowano żadnych przypadków dysplazji lub nowotworzenia. W badaniu *STEPS-2* opisano trzy przypadki nowotworów zdiagnozowanych w trakcie leczenia teduglutylu, spośród których tylko jeden został uznany za związany z leczeniem (rak gruczolowy o nieznanym etiologii z przerzutami do wątroby, zdiagnozowany 11 miesięcy po rozpoczęciu terapii teduglutylu u chorego z chorobą Hodgkina leczoną z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii w obrębie jamy brzusznej w wywiadzie).

Długoterminowa terapia teduglutylu – badanie *STEPS-3*

Po zakończeniu badania *STEPS-2* chorzy mogli kontynuować leczenie teduglutylu przez kolejne 12 miesięcy w ramach otwartego badania *STEPS-3* (doniesienie i plakat *Iyer 2014*). W badaniu *STEPS-3* uczestniczyło 14 pacjentów: 5 leczonych przez okres do 42 miesięcy (począwszy od momentu randomizacji do grupy teduglutylu w próbie *STEPS*, poprzez okres terapii w fazie wydłużonej *STEPS-2*) oraz 9 przez okres do 36 miesięcy (chorzy, którzy rozpoczęli terapię teduglutylu w fazie *STEPS-2*).

W okresie do 42 miesięcy terapii teduglutylu zapotrzebowanie na ŻP uległo zmniejszeniu średnio o 9,8 l/tydzień (o 50%), a liczba dni z żywieniem pozajelitowym w tygodniu uległa zmniejszeniu średnio o 3 dni. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 3/5 (60%) chorych. Ponadto 2 chorych wykazywało autonomię pokarmową – efekt wystąpił w trakcie stosowania teduglutylu w badaniu *STEPS-2* i utrzymywał się w badaniu *STEPS-3*. W populacji ogółem badania *STEPS-3* autonomię pokarmową uzyskano łącznie u 4/14 (28,6%) chorych. W długim okresie obserwacji terapia teduglutylu zachowała skuteczność kliniczną oraz charakteryzowała się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do tego, który obserwowano w trakcie wcześniejszych badań *STEPS* i *STEPS-2*.

Teduglutyd – badania bez randomizacji

W wyniku przeglądu systematycznego publikacji i doniesień konferencyjnych odnaleziono 10 badań bez randomizacji – 7 z nich stanowiły próby uwzględniające większe grupy chorych (*Gardner 2016* – z grupą kontrolną, obejmujące 18 chorych i porównujące chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe do pacjentów, którym dodano teduglutyd; *Compher 2015* – opis 7 przypadków; *Gill 2016* – opis 5 przypadków; *Iturrino 2015* – badanie w układzie naprzemiennym z podawaniem teduglutylu przez 7 dni u 8 chorych, wykorzystane w opisie bezpieczeństwa, *Lam 2016* – opis 18 chorych leczonych w jednym ośrodku, *Petrucelli 2015* – 52 chorych leczonych średnio 38,5 tygodnia i *Ukleja 2014*, opisany w doniesieniach konferencyjnych *Ukleja 2014*, *Ukleja 2014a* i *Ukleja 2016* – opis 6 pacjentów), trzy były opisami przypadków (*Com-*

pher 2015a – opis pacjenta leczonego teduglutydem przez 4,75 roku, *Solar 2015* – opis pacjentki, u której wystąpiła autonomia pokarmowa i *Zyczynski 2015* – opis przypadku chorej, u której zdiagnozowano przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowatego, a która przyjmowała teduglutyd – wykorzystany w opisie bezpieczeństwa). Próby łącznie oceniały 117 chorych.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o $\geq 20\%$). Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 71% chorych z badania *Compher 2015* oraz u wszystkich 6 pacjentów ocenianych w próbie *Ukleja 2014* i wszystkich 5 pacjentów analizowanych w badaniu *Gill 2016*. Także w dwóch opisach przypadków wystąpiła odpowiedź na leczenie, redukcja wyniosła w *Solar 2015* 100% po 28 tygodniach i *Compher 2015a* – 45% po 36 miesiącach.

Uzyskanie autonomii pokarmowej (całkowite uniezależnienie od ŻP). Autonomię pokarmową uzyskało 9/52 chorych (17%) w *Petruccelli 2015*; 2/7 (29%) w *Compher 2015*; 10/18 (55%) w *Lam 2016*; 3/5 (60%) w *Gill 2016* i 5/6 (83%) w *Ukleja 2014*. W publikacji *Lam 2016* podano, że mediana czasu do uzyskania niezależności od żywienia pozajelitowego wyniosła 8 miesięcy (zakres: 3-36), z kolei w badaniu *Gill 2016* chorzy osiągnęli autonomię po średnio 202 dniach terapii teduglutydem. W badaniu *Compher 2015* u 1 pacjenta (który uczestniczył we wcześniejszych próbach RCT) autonomia utrzymywała się od 7 lat, 6,5 roku od zaprzestania stosowania teduglutylu, u drugiego chorego występowała od roku, ale nadal był leczony tym lekiem. Także w publikacji *Solar 2015* opisywana chora mogła całkowicie zaprzestać przyjmowania żywienia pozajelitowego, co nastąpiło po 28 tygodniach terapii teduglutydem.

Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu. Leczenie teduglutydem skutkowało uzyskaniem co najmniej jednego dodatkowego dnia bez konieczności przyjmowania żywienia pozajelitowego u około 42% pacjentów w próbie *Compher 2015*, u 44% chorych w badaniu *Petruccelli 2015* i 78% pacjentów w próbie *Lam 2016*. Co najmniej 3 dodatkowe dni bez konieczności poda-

wania ŻP odnotowano u około 29% chorych w badaniach *Compher 2015* i *Petruccelli 2015*. W badaniu *Petruccelli 2015* podano także, że średnia liczba dni podawania ŻP uległa redukcji o 0,5 (SD: 2,1) do 4,3 (SD: 1,6) na tydzień w ciągu 12 miesięcy terapii.

W próbie z grupą kontrolną *Gardner 2016* u pacjentów stosujących tylko żywienie pozajelitowe i objętych opieką medyczną nie stwierdzono zmian w liczbie dni przyjmowania żywienia pozajelitowego, podczas gdy u pacjentów otrzymujących dodatkowo teduglutyd liczba ta zmniejszyła się o 1,5 na tydzień.

Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe. W badaniu *Lam 2016* odnotowano spadek średniej objętości przyjmowanego żywienia pozajelitowego o 6,2 l/tydz. Nieco większą redukcję (o około 10 l/tydz.) odnotowano także w próbie *Compher 2015* – trzeba jednak zaznaczyć przy tym, że dotyczy ona 4 z 7 chorych leczonych długotrwale teduglutydem (pozostałych 3 stosowało leczenie od kilku dni do około półtora miesiąca). Najmniejszy spadek objętości stosowanej mieszaniny żywieniowej stwierdzono w badaniu *Petruccelli 2015* – wyniósł on około 0,07 l/tydz., co może wynikać z faktu, że wynik ten dotyczył jedynie 10 chorych leczonych przez co najmniej 12 miesięcy, bez uwzględnienia danych dla pozostałych 42 pacjentów, wśród których raportowano redukcję dni stosowania żywienia pozajelitowego oraz przypadki autonomii pokarmowej. Ponadto u każdego chorego analizowanego jako osobny przypadek odnotowano zmniejszenie objętości mieszaniny żywieniowej, które mieściło się w zakresie 6,4 do 16,8 l/tydz.

Dobowa diureza. Dane przedstawiono przy opisach poszczególnych przypadków, w badaniu *Compher 2015a* po 52 miesiącach terapii teduglutydem u chorego produkcja moczu zwiększyła się z 1,09 do 1,1 l/dzień, natomiast w przypadku *Solar 2015* z 1,12 do 1,65 l/dzień w okresie 28 tygodniach leczenia.

Zmiana masy ciała. W badaniu kohortowym *Ukleja 2014* podano tylko, że u chorych obserwowano wzrost lub stabilną masę ciała po średnio pół roku leczenia. Także u chorej opisywanej w badaniu *Solar 2015* po 28 tygodniach terapii odnotowano

wzrost masy ciała. Natomiast w opisie przypadku w badaniu *Compher 2015a* stwierdzono spadek masy ciała po 58 miesiącach terapii teduglutydem.

W próbie z grupą kontrolną *Gardner 2016* u chorych niestosujących teduglutynu stwierdzono wzrost masy ciała o średnio 1,3 (SD: 4,6) kg, natomiast u chorych leczonych teduglutydem wzrost ten wyniósł 1,6 (SD: 3,4) kg.

Bezpieczeństwo

Ogółem teduglutyd był dobrze tolerowany wśród chorych – do najczęstszych AEs należały ból brzucha, nudności czy powikłania związane ze stonią żołądkowo-jelitową. U pojedynczych chorych obserwowano konieczność zakończenia terapii teduglutydem z powodu AEs. Odnotowano także przypadek przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowatego w jamie nosowej i gardle, po którym przerwano terapię teduglutydem – uznano, że związek leczenia z pojawieniem się zmiany nowotworowej jest mało prawdopodobny ze względu na krótki okres między rozpoczęciem terapii a rozpoznaniem nowotworu. W badaniu z grupą kontrolną *Gardner 2016* podano natomiast, że na ostatniej wizycie kontrolnej bólu nie stwierdzono u 80% chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe, opiekę medyczną i teduglutyd w porównaniu do 37% pacjentów niestosujących teduglutynu; OR = 6,6 (95% CI: 2,3; 25,2), $p < 0,05$.

Ocena trwałości efektu leczenia teduglutydem

Ocenę trwałości efektu leczenia teduglutydem 12 miesięcy po jego zakończeniu odnaleziono w próbie *Compher 2015*. Badanie uwzględniało 37 pacjentów, którzy byli leczeni teduglutydem przez co najmniej 24 tygodnie w ramach badania *Jeppesen 2011* i jego wydłużonej fazy *O'Keefe 2013*.

Skuteczność kliniczna

Podczas 12 miesięcy od momentu zaprzestania terapii teduglutydem u 48% pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na to leczenie (definiowaną jako $\geq 20\%$ redukcję objętości mieszaniny żywieniowej pod koniec okresu terapii) konieczne było zwiększenie objętości stosowanego żywienia pozajelitowego. U pozostałych 52% chorych w ciągu

roku od zaprzestania terapii teduglutydem obserwowano utrzymanie efektu jego działania w postaci dalszego zmniejszenia objętości mieszaniny żywieniowej lub braku zmian tej wartości. Podano także, że w trakcie 12 miesięcy od zakończenia terapii teduglutydem 3 chorych utrzymało autonomię pokarmową uzyskaną podczas tego leczenia.

Bezpieczeństwo

W okresie 12 miesięcy po zakończeniu terapii teduglutydem liczba zakażeń krwi, przyjęć do szpitala oraz wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym w populacji ogólnej wyniosła 25 u 37 pacjentów, z medianą 0 (IQR: 0-1) – 14 powikłań zaobserwowano u 3 chorych wymagających zwiększenia objętości mieszaniny żywieniowej po zakończeniu stosowania TED (mediana = 0, zakres: 0-6), a 11 u 7 pacjentów z podgrupy bez zmian lub z obniżeniem tej objętości (mediana = 0; zakres: 0-3). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ($p = 0,12$). Znamienne różnice między grupami stwierdzono natomiast w populacji pacjentów ze stwierdzoną wcześniej odpowiedzią na leczenie teduglutydem – częstość powikłań na osobę na rok była znamienne większa w podgrupie pacjentów, u których nie utrzymał się efekt analizowanej terapii w porównaniu do chorych, u których odnotowano dalszą redukcję objętości mieszaniny żywieniowej lub brak zmian w tym parametrze, odpowiednio 1,5 vs 0,38, $p < 0,01$.

Wnioski

Teduglutyd, analog glukagonopodobnego peptydu-2, zaliczany do leków stosowanych w chorobach rzadkich, wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt. W badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w stabilnym okresie po adaptacji jelita, w porównaniu do placebo, wykazano znamienne statystycznie wpływ teduglutynu na zwiększenie odsetka chorych z co najmniej 20% zmniejszeniem zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe oraz zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego i liczby dni ze stosowaniem procedury. Szczególne działanie teduglutynu dotyczy możliwości wystą-

pienia autonomii pokarmowej i całkowitego uniezależnienia chorego od konieczności stosowania żywienia pozajelitowego. Biorąc pod uwagę potencjalne powikłania tej procedury oraz znaczący wpływ na jakość życia, możliwość wystąpienia autonomii pokarmowej stanowi istotną korzyść dla tych pacjentów i możliwość powrotu do normalne-

go funkcjonowania. Długoterminową skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo teduglutylu, w tym występowanie i utrzymywanie autonomii pokarmowej potwierdzono w ramach otwartych faz badań z randomizacją oraz prób klinicznych bez randomizacji opisujących efektywność praktyczną.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRD	<i>The Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive Protein</i>)
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol (z ang. <i>EuroQol Five Dimensions Questionnaire</i>)
FCE	skumulowany wpływ na objętości płynów (z ang. <i>fluid composite effect</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	górną granicę normy
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-like Peptide-1</i>)
GLP-2	glukagonopodobny peptyd-2 (z ang. <i>Glucagon-like Peptide-2</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HPN	domoweżywienie pozajelitowego (z ang. <i>Home Parenteral Nutrition</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBDQ	kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z zapalnymi chorobami jelit (z ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (z ang. <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (skala wykorzystywana do oceny jakości badań bez randomizacji)
NS	nieistotne statystycznie

OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PBO	placebo
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	przeгляд systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBS-QoL	kwestionariusz służący do oceny jakości życia u chorych z ZKJ (ang. <i>Short Bowel Syndrome Quality of Life</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (z ang. <i>The Short Form [36] Health Survey</i>)
SIP	baza danych <i>Specialized Infusion Pharmacy</i>
TEAEs	zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TED	teduglutyd
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
ZKJ	zespół krótkiego jelita (z ang. <i>short bowel syndrome</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa teduglutylidu w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita (*ChPL Revestiv[®] 2015*) w ramach programu lekowego. Lek ten jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich (*Orphanet 2016*).

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 2010*), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., K.P.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto strony bazy danych doniesień konferencyjnych dostępne na stronach internetowych określonych konferencji naukowych, a także książki abstraktów publikowane w przedmiotowych czasopismach, stosując słowo kluczowe: „teduglutide” (data ostatniego wyszukiwania: 22 czerwca 2016 r.).

- *Clinical Nutrition Week* w latach 2010-2016;
- *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* w latach 2007-2015;
- *Digestive Disease Week* w latach 2005-2016;
- *Annual Scientific Meeting of American College of Gastroenterology* w działach “Outcomes Research”, “Small intestine/unclassified”, “Functional Bowel Disease” oraz “Inflammatory Bowel Disease” w latach 2005-2015;
- *United European Gastrology Week* w latach 2010 oraz 2013-2015;
- *European Conference of Rare Disease and Orphan Drugs* w latach 2009, 2010, 2012, 2014.

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania.

Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	teduglutide[all]
2	revestive[all]
3	#1 OR #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'teduglutide'/exp OR 'teduglutide' AND [embase]/lim
2	revestive AND [embase]/lim
3	#1 OR #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	teduglutide in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	revestive in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 22 czerwca 2016 r.

1.2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o schemat PICO przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych – schemat PICO.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia (uwagi)
Populacja	dorośli chorzy z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;	niezgodna z kryteriami włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia (uwagi)
Interwencja	teduglutyd podawany podskórnie w dawce zarejestrowanej (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę)	niezgodna z kryteriami włączenia
Komparator	leczenie standardowe (żywienie pozajelitowe), placebo dla teduglutylu dodane do leczenia standardowego celem zaślepienia oceny porównawczej	niezgodny z kryteriami włączenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych	odpowiedź na leczenie (odsetek chorych, u których zmniejszeniu o $\geq 20\%$ uległa objętość żywienia pozajelitowego), zmiany bezwzględne i procentowe objętości żywienia pozajelitowego, liczba dni z podawaniem żywienia pozajelitowego, odsetek chorych z autonomią pokarmową (całkowitym uniezależnieniem się od żywienia pozajelitowego), zmiana podaży doustnej, diureza, skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. <i>fluid composite effect</i>) obejmujący zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszenia doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy, zmiany masy i składu ciała, jakość życia, stężenie cytruliny, utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu podawania teduglutylu, bezpieczeństwo.	niezgodne z kryteriami włączenia
Rodzaj badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT lub prezentujące inne badania kliniczne dotyczące analizowanej interwencji, nieopublikowane w pełnym tekście (badania z lub bez randomizacji, opisy przypadków lub serii przypadków), opisy przypadków	badania wtórne, w tym m.in.: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, monografie, notatki

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);

- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
 - Health Technology Assessment (HTA) Database,
 - Ongoing Reviews Database;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W głównej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania – nie zawierała ona słów kluczowych dotyczących metodyki badań. W związku z tym strategia ta umożliwiła (oprócz badań pierwotnych) odnalezienie badań wtórnych, takich jak przeglądy systematyczne i metaanalizy. Kwerendy wyszukiwania strategii pierwotnej przedstawiono powyżej.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa teduglutylu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) w stopniu pozwalającym na stwierdzenie systematyczności przeglądu (*Cook 1997*). Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (*Shea 2007, Shea 2009*), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-7 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (*Sharif 2013*). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz opisy przypadków. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., K.P.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2016*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2016*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wyniki przedsta-

wiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a, którą automatycznie wykonywał program statystyczny. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Wyszukiwanie badań wtórnych przeprowadzone zostało do dnia 22 czerwca 2016 r. w oparciu o strategię szczegółowo przedstawioną w rozdziale 3.7.

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych (do dnia 22 czerwca 2016 r.) uzyskano 384 trafienia (Pubmed 92, Embase 259, Cochrane 33), w tym 96 duplikatów. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 176 opracowań wtórnych, spośród których 13 włączono do analizy w pełnym tekście. Poszukiwano poprawnie zaprojektowanych przeglądów systematycznych oceniających teduglutyd w populacji chorych z zespołem krótkiego jelita. W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 4 publikacje: *Burness 2013*, *Dibb 2013*, *Naberhuis 2015* i *Wilhelm 2014*. Jakość uwzględnionych przeglądów systematycznych była zróżnicowana, dwa spośród nich (*Dibb 2013*, *Wilhelm 2014*) odznaczały się niską jakością uzyskujących odpowiednio 2 i 3 punkty na 11 możliwych w skali AMSTAR, pozostałe dwa (*Burness 2013*, *Naberhuis 2015*) zostały oceniane jako przeglądy systematyczne umiarkowanej jakości (odpowiednio 5/11 i 7/11 punktów).

Odnalezione badania wtórne miały na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania teduglutylu w terapii chorych z zespołem jelita krótkiego, pozostających zależnymi od żywienia pozajelitowego. Dodatkowo autorzy publikacji *Dibb 2013* poddali ocenie również samą procedurę żywienia pozajelitowego i związane z jej zastosowaniem powikłania oraz zabiegi chirurgiczne, których próby stosowania są podejmowane u chorych z żywieniem pozajelitowym. Do wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych, podobnie jak do niniejszego raportu, włączono publikacje opisujące wyniki badań z randomizacją *Jeppesen 2011* oraz próby *STEPS*. W części przeglądów przytoczono również wyniki badań *STEPS-2* (*Burness 2013*, *Naberhuis 2015*) i *STEPS-3* (*Naberhuis 2015*), opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych. Dane pochodzące z tych prób uwzględniono również w niniejszej analizie.

Autorzy wszystkich przeglądów podkreślają, że stosowanie teduglutylu wiąże się z uzyskaniem znacznych korzyści dla chorych (*Burness 2013*, *Dibb 2013*, *Naberhuis 2015*, *Wilhelm 2014*). Lek ten powodował zmniejszenie objętości mieszanin żywieniowych (*Burness 2013*, *Dibb 2013*, *Naberhuis 2015*, *Wilhelm 2014*), a także czasu podawania żywienia pozajelitowego (*Naberhuis 2015*), co wpływa na poprawienie jakości życia chorych ocenianej za pomocą kwestionariusza SBS-QoL (*Burness 2013*). Co istotne, stosowanie teduglutylu u części chorych spowodowało uzyskanie autonomii pokarmowej i możliwość całkowitego zaprzestania żywienia pozajelitowego (*Burness 2013*, *Dibb 2013*, *Naberhuis 2015*).

We wszystkich badaniach oceniających stosowanie teduglutylu odnotowywano zdarzenia niepożądane, które występowały z podobną częstością u chorych z grup interwencji i kontroli (*Burness 2013, Naberhuis 2015*). Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały ból brzucha, reakcje w miejscu podania, nudności, ból głowy, rozdęcie brzucha i zakażenia górnych dróg oddechowych (*Wilhelm 2014*). Również w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia nie obserwowano różnic pomiędzy grupami (*Burness 2013*).

Korzyści z zastosowania produktu leczniczego Revestive® utrzymywały się również w dłuższym okresie obserwacji, a profil bezpieczeństwa leku w jej trakcie nie uległ zmianie, co stanowi o wartości dodanej terapii (*Burness 2013*).

W trakcie badania STEPS-2 odnotowano trzy przypadki nowotworów (*Burness 2013, Wilhelm 2014*). W przypadku pacjenta, u którego zdiagnozowano przerzutowego raka gruczołowego o nieznaną etiologię, w historii stwierdzono naświetlanie jamy brzusznej z powodu choroby Hodgkina (*Wilhelm 2014*), natomiast u pozostałych chorych, u których zdiagnozowano nowotwór płuc potwierdzono historię długotrwałego palenia tytoniu (*Burness 2013, Wilhelm 2014*).

Tabela 5. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylu.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania/ Ocena AMSTAR	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski																								
Burness 2013	Przegląd danych dotyczących stosowania teduglutylu w grupie chorych z zespołem jelita krótkiego	Autorzy nie zamieścili informacji dotyczących konfliktu interesów. Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: przeszukiwano bazy danych MEDLINE (od 1946 roku) oraz EMBASE (od 1996), data ostatniej aktualizacji 6 maja 2013, bibliografię odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych/bazy danych i strony internetowe (również regionalnych agencji rejestracyjnych i producenta leku) za pomocą słów kluczowych <i>teduglutide</i>, <i>short bowel syndrome</i>; kontaktowano się również z producentem leku w celu uzyskania dodatkowych informacji i danych nieopublikowanych. Do przeglądu włączano głównie (jeśli było to możliwe) duże, poprawnie zaprojektowane badania porównawcze z poprawnie zastosowanymi metodami statystycznymi; uwzględniono również dane co do farmakodynamiki oraz farmakokinetyki. • Oceniana interwencja: TED. • Oceniana populacja: chorzy z zespołem jelita krótkiego. Ocena AMSTAR: 5/11	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Jeppesen 2011</i> • <i>Jeppesen 2012 (STEPS)</i> • <i>Jeppesen 2013</i> (dodatkowe wyniki do badania <i>STEPS</i>) • <i>O'Keefe 2013</i> (wydłużona faza badania <i>Jeppesen 2011</i>) • <i>Schwartz 2013</i> (abstrakt do badania <i>STEPS-2</i>) • <i>Tappeneden 2013</i> (dodatkowe wyniki do badania <i>Jeppesen 2011</i>) 	<p>Skuteczność - TED 0,05 mg/kg/dzień vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>TED</th> <th>PBO</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Jeppesen 2011</i></td> <td>46%</td> <td>6%</td> <td>p = 0,005</td> </tr> <tr> <td><i>Jeppesen 2012</i></td> <td>63%</td> <td>30%</td> <td>p = 0,002</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie zapotrzebowania na żywność pozażelitowo: -2,5 l/tydzień vs -0,9 l/tydzień (<i>Jeppesen 2011</i>) • uzyskanie autonomii pokarmowej: 2 vs 0 (<i>Jeppesen 2011</i>), • zmiana masy ciała: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>TED</th> <th>PBO</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Jeppesen 2011</i></td> <td>1,2 kg</td> <td>0,2 kg</td> <td>p < 0,05</td> </tr> <tr> <td><i>Jeppesen 2012</i></td> <td>1,0 kg</td> <td>-0,6 kg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia - zmiana wyniku kwestionariusza SBS-QoL (wyjściowo vs na końcu badania w grupie TED; w grupie PBO nie odnotowano istotnych statystycznie zmian): <ul style="list-style-type: none"> • wynik ogólny: 79,7 vs 69,0, p = 0,0038, • podskala 1: 53,1 vs 48,4, p = 0,0109, • podskala 2: 26,7 vs 24,2, p 0,0225 (<i>Jeppesen 2013</i>) <p>Długoterminowa ocena skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie TED: 68% (<i>O'Keefe 2013</i>). W próbie <i>STEPS-2</i> odpowiedź odnotowano u 68% (74/88) 	Badanie	TED	PBO		<i>Jeppesen 2011</i>	46%	6%	p = 0,005	<i>Jeppesen 2012</i>	63%	30%	p = 0,002	Badanie	TED	PBO		<i>Jeppesen 2011</i>	1,2 kg	0,2 kg	p < 0,05	<i>Jeppesen 2012</i>	1,0 kg	-0,6 kg		<ul style="list-style-type: none"> • Ważąc stosunek korzyści i ryzyka ze stosowania terapii teduglutylidem należy uznać, że jest on akceptowalny, a terapia ta powinna być dostępna dla chorych z zespołem krótkiego jelita. • Konieczne są dalsze badania oceniające optymalny czas trwania terapii teduglutylidem oraz jej efekt po zaprzestaniu leczenia.
Badanie	TED	PBO																												
<i>Jeppesen 2011</i>	46%	6%	p = 0,005																											
<i>Jeppesen 2012</i>	63%	30%	p = 0,002																											
Badanie	TED	PBO																												
<i>Jeppesen 2011</i>	1,2 kg	0,2 kg	p < 0,05																											
<i>Jeppesen 2012</i>	1,0 kg	-0,6 kg																												

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania/ Ocena AMSTAR	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
---------------	-------------	---------------------	-----------------------------------	------------------	----------------------	---------

włączonych chorych, a spośród chorych otrzymujących wcześniej teduglutyd u 88% (*Schwartz 2013*)

- zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w grupie TED: -4,9 l/tydzień (52%) (*O'Keefe 2013*). W próbie *STEPS-2* zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe obserwowano wśród chorych otrzymujących wcześniej teduglutyd (7,6 l/tydzień vs 5,8 l/tydzień), chorych którzy stosowali wcześniej placebo i przeszli na leczenie teduglutydem (10,5 l/tydzień vs 8,4 l/tydzień) i chorych, którzy rozpoczęli terapię teduglutydem w wydłużonym okresie obserwacji (*Schwartz 2013*),
- uzyskanie autonomii pokarmowej: 3 pacjentów (autonomia utrzymała się u 2 chorych, którzy osiągnęli ją w badaniu *Jeppesen 2011*; w trakcie wydłużonej obserwacji osiągnęli ją 1 dodatkowy pacjent) (*O'Keefe 2013*). W próbie *STEPS-2* autonomię osiągnęło 14% (12/88) chorych (*Schwartz 2013*).

Bezpieczeństwo

	Badanie	TED	PBO
TEAEs	<i>Jeppesen 2011</i>	94%	94%
	<i>Jeppesen 2012</i>	83%	79%
SAEs	<i>Jeppesen 2011</i>	37%	31%
	<i>Jeppesen 2012</i>	36%	28%
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	<i>Jeppesen 2011</i>	17%	6%
	<i>Jeppesen 2012</i>	5%	7%

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania/ Ocena AMSTAR	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Dibb 2013	Podsumowanie zagadnień związanych z długoterminowym (> 3 miesięcznym) stosowaniem żywienia pozajelitowego oraz zastosowaniem czynników troficznych (w tym teduglutylu) w terapii przewlekłej niewydolności przewodu pokarmowego.	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: wyszukiwanie przeprowadzono w obrębie bazach danych PubMed I MEDLINE za pomocą słów kluczowych: <i>(total) parenteral nutrition, (T)PN, intravenous nutrition, (total) parenteral nutrition AND hepatic/liver/bone/renal/metabolic complications, intestinal failure, intestinal transplantation, short bowel syndrome AND trophic factors/GLP-2, IGF- 1, EGF, (total) parenteral nutrition AND central venous line/catheter/ (total) parenteral nutrition AND central venous line/ catheter sepsis/thrombosis/ mechanical complications/ problem, (total) parenteral nutrition AND outcome/wean/ quality of life/survival, fistuloclysis, intestinal adaptation, autologous intestinal reconstruction AND Bianchi/</i> 	Badania oceniające teduglutyd: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jeppesen 2005</i> • <i>Jeppesen 2011</i> • <i>Jeppesen 2012 (STEPS)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniach <i>Jeppesen 2011</i> i <i>Jeppesen 2012</i> nie odnotowano zgonów, Nowotworzenie W trakcie badania <i>Jeppesen 2011</i> nie odnotowano zmian dysplastycznych spowodowanych terapią teduglutylu (<i>Jeppesen 2011, Tappeneden 2013</i>). W badaniu <i>STEPS-2</i> nowotwór zdiagnozowano u 3 mężczyzn – 2 z nich, u których zdiagnozowano nowotwór płuc potwierdzono historię długotrwałego palenia tytoniu, a u 1 pacjenta zdiagnozowano przerzutowego raka gruczołowego o nieznannej etiologii po 11 miesiącach ekspozycji na TED (<i>Fujioka 2013, Schwartz 2013</i>).	<ul style="list-style-type: none"> • Teduglutyd jest obiecującą opcją terapeutyczną, jednak wydaje się, że podstawą leczenia pozostanie żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania/ Ocena AMSTAR	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski																				
Naberhuis 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teduglutylu w celu redukcji objętości żywienia pozajelitowego u pacjentów zależnych od żywienia pozajelitowego.	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Autorzy nie zamieścili informacji dotyczących źródeł finansowania badania.	<p>STEP; poszukiwano publikacji w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: żywienie pozajelitowe, TED, leczenie chirurgiczne. • Oceniana populacja: chorzy z przewlekłą niewydolnością przewodu pokarmowego. <p>Ocena AMSTAR: 2/11</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Jeppesen 2011</i> oraz doniesienia konferencyjne do tego badania: <i>Jeppesen 2009</i>, <i>Jeppesen 2009a</i>, <i>Jeppesen 2009b</i> • <i>Tappenden 2013</i> (dodatkowe wyniki do badania <i>Jeppesen 2011</i>) • <i>O'Keefe 2013</i> (wydłużona faza badania <i>Jeppesen 2011</i>) • <i>Compher 2011</i> • <i>Jeppesen 2012</i> (STEPS) • <i>Jeppesen 2014</i>, <i>Jeppesen 2014a</i>, <i>Fujioka 2014</i> (abstrakty do badania STEPS-2) • <i>Iyer 2014a</i> (abstrakt do tego badania STEPS-3) • <i>Ukleja 2014a</i> 	<p>Skuteczność - TED 0,05 mg/kg/dzień vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>TED</th> <th>PBO</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Jeppesen 2011</i></td> <td>45,7%</td> <td>6,3%</td> <td>NNT = 3; OR = 12,63</td> </tr> <tr> <td><i>Jeppesen 2012</i></td> <td>62,8%</td> <td>30,2%</td> <td>NNT = 4; OR = 3,89</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o ≥ 1 dzień/tydzień w grupie TED 0,05 mg/kg/dzień: u 68% (17/25) w próbie <i>Jeppesen 2011</i>; u 54% (21/39) w badaniu STEPS (<i>Jeppesen 2012</i>) i u 58,5% (38/65) w badaniu STEPS-2 (<i>Jeppesen 2014</i>, <i>Fujioka 2014</i>) • uzyskanie autonomii pokarmowej: u 3 pacjentów z próby <i>Jeppesen 2011</i>; efekt ten utrzymywał się w okresie późniejszych 12 miesięcy (<i>Compher 2011</i>). W badaniu STEPS-2 autonomię odnotowano u 15% (13/88) chorych (<i>Jeppesen 2012</i>); w badaniu STEPS-3 u 2 chorych (<i>Iyer 2014a</i>), a w próbie <i>Ukleja 2014a</i> u 66,7% (4/6). <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdarzeń niepożądanych: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>TED</th> <th>PBO</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEs <i>Jeppesen</i></td> <td>94,3%</td> <td>93,8%</td> <td>NNH = 187;</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	TED	PBO		<i>Jeppesen 2011</i>	45,7%	6,3%	NNT = 3; OR = 12,63	<i>Jeppesen 2012</i>	62,8%	30,2%	NNT = 4; OR = 3,89	Badanie	TED	PBO		AEs <i>Jeppesen</i>	94,3%	93,8%	NNH = 187;	<ul style="list-style-type: none"> • Teduglutyd stanowi bezpieczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną, która zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe u osób dorosłych z zespołem jelita krótkiego
			Badanie	TED	PBO																					
<i>Jeppesen 2011</i>	45,7%	6,3%	NNT = 3; OR = 12,63																							
<i>Jeppesen 2012</i>	62,8%	30,2%	NNT = 4; OR = 3,89																							
Badanie	TED	PBO																								
AEs <i>Jeppesen</i>	94,3%	93,8%	NNH = 187;																							
			<p>• Przegląd systematyczny: wyszukiwanie przeprowadzono zgodnie z predefiniowanym protokołem opartym o standardy <i>Cochrane Collaboration</i>, uwzględniające różnorodne bazy danych (w tym Medline i Embase, literaturę szarą - rejestry badań klinicznych, doniesienia konferencyjne; lokalne bazy danych oraz strony agencji rejestracyjnych) do 30.11.2014 roku, z użyciem następujących słów kluczowych <i>alx-0600</i>, <i>gattex</i>, <i>gly(2)-GLP-2</i>, <i>(gly2)GLP-2</i>, <i>revestive</i>, <i>teduglutide</i>. Uwzględniono wyłącznie prace opublikowane w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: TED. • Oceniana populacja: dorośli pacjenci z zespołem jelita krótkiego zależni od żywienia pozajelitowego. <p>Ocena AMSTAR: 7/11</p>																							

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania/ Ocena AMSTAR	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski															
Wilhelm 2014	Przegląd danych dotyczących farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania teduglutylu u osób chorych na zespół jelita krótkiego.	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	• Przegląd systematyczny: przeszukiwano bazę danych PubMed (wyniki od 1966 do marca 2014) z użyciem słowa kluczowego <i>teduglutide</i> ; uwzględniano wyniki badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach, opublikowane w języku angielskim. Dodatkowo przeszukiwano bibliografię ostatnio opublikowanych przeglądów oraz czasopism. • Oceniana interwencja :TED. • Oceniana populacja : chorzy z zespołem jelita krótkiego zależni od żywienia pozajelitowego. Ocena AMSTAR: 3/11	Badania II fazy: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tappenden 2002</i> • <i>Jeppesen 2005</i> Badania III fazy: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jeppesen 2011</i>, • <i>Jeppesen 2012 (STEPS)</i> • <i>O'Keefe 2013</i> wydłużona faza badania <i>Jeppesen 2011)</i> • <i>Tappenden 2013</i> (dodatkowe wyniki do badania <i>Jeppesen 2011)</i> Badania bez randomizacji: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Compher 2011</i> 	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>2011</td> <td></td> <td></td> <td>OR = 1,10</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 TEA-Es</td> <td><i>Jeppesen 2012</i></td> <td>83,3%</td> <td>79,1%</td> <td>NNH = 24; OR = 1,32</td> </tr> <tr> <td>SAEs</td> <td><i>Jeppesen 2011</i></td> <td>37,1%</td> <td>31,3%</td> <td>NNH = 17; OR = 1,30</td> </tr> </table> <p>Skuteczność - TED 0,05 mg/kg/dzień vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>średnie zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe</u> : 4,4 (SD: 3,8) l/tydzień vs 2,3 (SD: 2,7) l/tydzień p < 0,001 (<i>Jeppesen 2012</i>), • <u>odpowiedź na leczenie</u>: 16/35 vs 1/16, p = 0,007 (<i>Jeppesen 2011</i>). <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały ból brzucha, reakcje w miejscu podania, nudności, ból głowy, rozdęcie brzucha i zakażenia górnych dróg oddechowych.</p> <p>Nowotworzenie</p> <p>W trakcie badań nie odnotowano zmian dysplastycznych spowodowanych terapią teduglutylidem (<i>Tappenden 2013</i>). W badaniach klinicznych odnotowano 3 przypadki nowotworu zdiagnozowanego w trakcie terapii teduglutylidem. W 1 przypadku u pacjenta z wcześniejszą historią naświetlania brzucha z powodu choroby Hodgkina stwierdzono raka gruczołowego o nieznannej etiologii po 11 miesiącach ekspozycji na TED. W dwóch pozostałych przypadkach zdiagnozowano nowotwór płuc, jednak u chorych tych potwierdzono wcześniejszą długotrwałą historię palenia.</p>		2011			OR = 1,10	≥ 1 TEA-Es	<i>Jeppesen 2012</i>	83,3%	79,1%	NNH = 24; OR = 1,32	SAEs	<i>Jeppesen 2011</i>	37,1%	31,3%	NNH = 17; OR = 1,30	<ul style="list-style-type: none"> • Teduglutyd stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla chorych z zespołem jelita krótkiego. Terapia ta może powodować redukcję objętości żywienia pozajelitowego, co skutkuje poprawą jakości życia chorych. Dostęp do terapii może jednak ograniczać jej wysoki koszt.
						2011			OR = 1,10												
≥ 1 TEA-Es	<i>Jeppesen 2012</i>	83,3%	79,1%	NNH = 24; OR = 1,32																	
SAEs	<i>Jeppesen 2011</i>	37,1%	31,3%	NNH = 17; OR = 1,30																	

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono wyszukiwanie do dnia 22 czerwca 2016 r. w trzech bazach danych (Pubmed, Embase oraz Cochrane), uzyskując łącznie 384 trafienia: Pubmed – 92, Embase – 259 oraz Cochrane – 33. Wśród nich zidentyfikowano 96 duplikatów, a pozostałe 288 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

W wyniku tej analizy wykluczono dalsze 275 publikacji. Przyczyną wykluczenia w przypadku 33 rekordów był nieodpowiedni rodzaj badania, w 4 – nieodpowiednia populacja, natomiast w przypadku 1 publikacji powodem wykluczenia z dalszej analizy był język (inny niż angielski, polski niemiecki lub francuski). Ponadto wykluczono 176 opracowań wtórnych i 61 abstraktów z doniesień konferencyjnych.

Pozostałe 13 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów i w wyniku tej analizy wykluczono 3 publikacje – 2 oceniały nieodpowiednią interwencję, natomiast w 1 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Przyczyny wykluczenia tych trzech publikacji zestawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji, w których opisano 2 badania kliniczne z randomizacją: *Jeppesen 2011* i *STEPS (Jeppesen 2012, Jeppesen 2013)*, oraz ich otwarte fazy wydłużone – odpowiednio *O’Keefe 2013* i *STEPS-2 (Schwartz 2016)*, a także 5 badań bez randomizacji: *Compher 2011*, *Compher 2015*, *Compher 2015a*, *Iturrino 2015* i *Zyczynski 2015*.

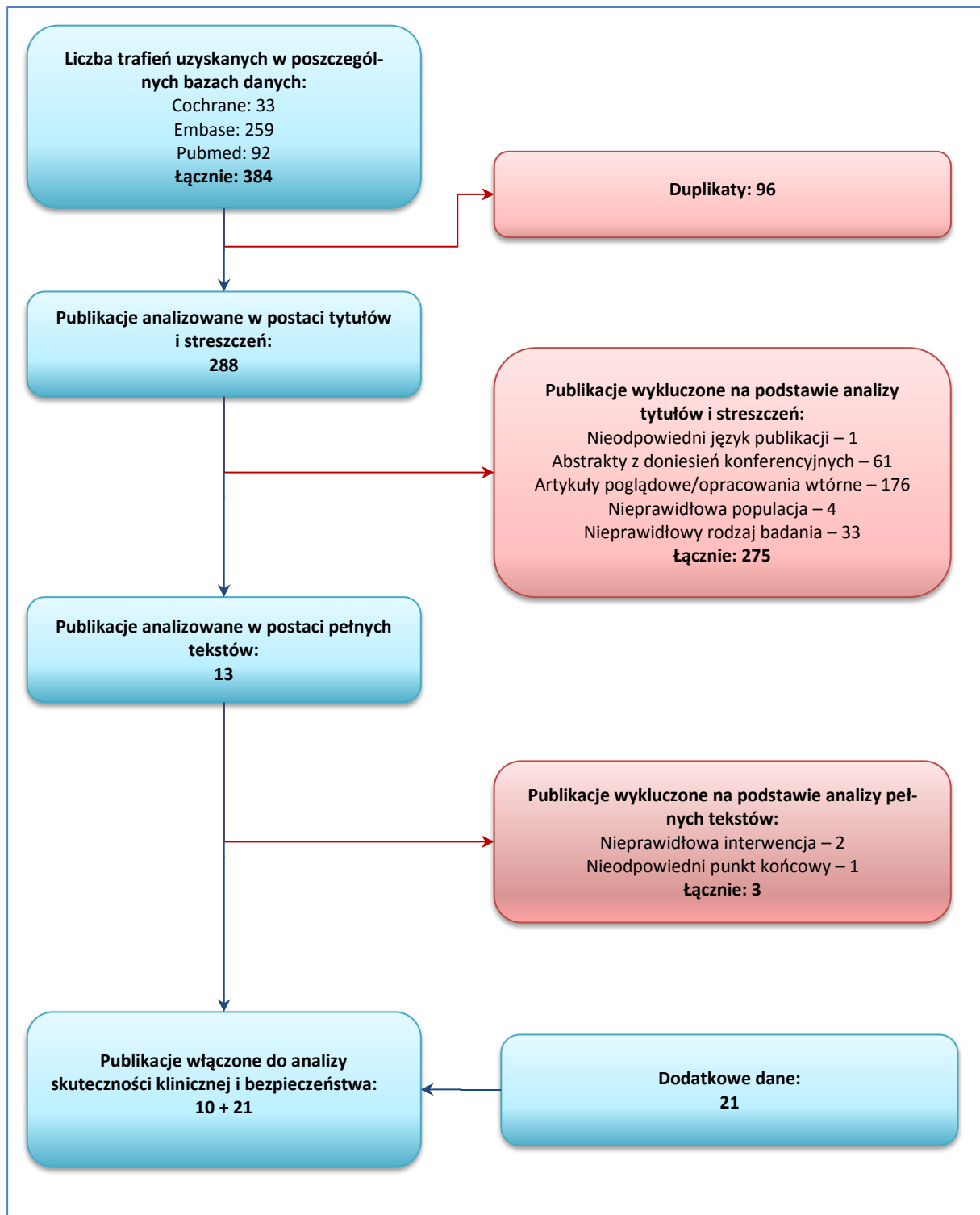
Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych, w celu identyfikacji streszczeń prezentujących dodatkowe dane do odnalezionych badań RCT, a także inne badania kliniczne dotyczące teduglutylu, niepublikowane w pełnym tekście. W niniejszym raporcie uwzględniono również dane z plakatów konferencyjnych, dostarczonych przez Zamawiającego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 21 doniesień konferencyjnych:

- **doniesienia do badania *Jeppesen 2011***: *Jeppesen 2008*;
 - **doniesienia do fazy wydłużonej *O’Keefe 2013***: *Gilroy 2010*;
- **doniesienia do badania *STEPS***: *Jeppesen 2011a*, *Jeejeebhoy 2014*, *Fujioka 2015b*;
 - **doniesienia do fazy wydłużonej *STEPS-2***: *Jeppesen 2014*, *Jeppesen 2014a*, *Schwartz 2013*;
- **doniesienia do badania *STEPS-3* (kontynuująca badań *STEPS* i *STEPS-2*)**: *Iyer 2014*;
- **doniesienia do obu badań z randomizacją (*Jeppesen 2011*, *STEPS*)**: *Fujioka 2015* i *Fujioka 2015a*;

- doniesienia opisujące chorych uzyskujących autonomię pokarmową w badaniach RCT i ich fazach wydłużonych: *Iyer 2013, Jeppesen 2014b*;
- doniesienia opisujące badania bez randomizacji: *Gardner 2016, Gill 2016, Lam 2016, Petrucci 2015, Solar 2015, Ukleja 2014* (opisane w publikacjach *Ukleja 2014, Ukleja 2014a, Ukleja 2016*).

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,90. Proces wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Teduglutyd versus placebo – porównawcza analiza efektywności klinicznej na podstawie badań z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa badania kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo teduglutylidu (TED) w leczeniu zespół krótkiego jelita (ZKJ): *Jeppesen 2011* (opisane w publikacjach *Jeppesen 2011* oraz doniesieniu konferencyjnym *Jeppesen 2008*) i *STEPS* (opisane w publikacji *Jeppesen 2012* i *Jeppesen 2013* [ocena jakości życia] oraz w doniesieniach konferencyjnych *Fujioka 2015b*, *Jeppesen 2011a* i *Jeejeebhoy 2014*). Ponadto włączono również dwa doniesienia konferencyjne *Fujioka 2015* i *Fujioka 2015a*, prezentujące dodatkową analizę bezpieczeństwa w podgrupie chorych stosujących leki narkotyczne (*narcotics*) na podstawie obu włączonych badań.

Celem obu badań była ocena wpływu teduglutylidu na zmniejszenie objętości stosowanego żywienia pozajelitowego. Pierwotnie główny punkt końcowy badań stanowił odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w 20. tygodniu i utrzymujących ją do 24. tygodnia (odpowiedź określono jako $\geq 20\%$ redukcję wyjściowej objętości mieszanki żywieniowej). Po weryfikacji protokołu w próbie *Jeppesen 2011* za główny punkt końcowy obrano odpowiedź na leczenie uwzględniającą wielkość efektu zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe i czas utrzymania się odpowiedzi (GRS, z ang. *graded response score*) – punktu tego nie opisano, gdyż z danych przedstawionych w publikacji pozyskano informacje umożliwiające prezentację odpowiedzi na leczenie zgodnie z pierwotną definicją, co dało możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników obu badań.

Analizowane próby były badaniami wieloośrodkowymi, prowadzonymi na terenie Europy (w tym w Polsce) i Ameryki Północnej. Badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 4 i 5 punktów w skali Jadad (odpowiednio *STEPS* i *Jeppesen 2011*). Szczegółowe informacje o metodyce badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności teduglutylidu (*Jeppesen 2011* i *STEPS*).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Jeppesen 2011</i>	wykazanie wyższości teduglutylidu nad placebo	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tygodnie	tak	35 vs 16*	ITT; mITT^	32 (9 krajów Europy i Ameryki Północnej, w tym Polska)	<i>Shire</i>

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
STEPS (Jeppesen 2012)	wykazanie wyższości (superiority) teduglutylidu nad placebo	IIA/4 (R2;B1;W1)	24 tygodnie	tak	43 vs 43*	ITT; mITT [^]	27 (10 krajów Europy i Ameryki Północnej, w tym Polska)	NPS Pharmaceutical and Nycomed, a Takeda company

* teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień vs placebo; dodatkowo w próbie *Jeppesen 2011* wyróżniono dawkę 0,10 mg/kg/dzień teduglutylidu, której nie opisano w niniejszym raporcie, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zarejestrowana jest jedynie dawka 0,05 mg/kg/dzień;

[^] odpowiednio ocena skuteczności oraz ocena bezpieczeństwa (chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanej interwencji).

Protokół obu analizowanych badań był podobny. Próby rozpoczęły się maksymalnie 7-dniowym okresem skryningowym. Po nim następował okres optymalizacji, tzn. ustalenia minimalnej objętości żywienia pozajelitowego, pod kontrolą nawodnienia, zapewniającego dobową diurezę w zakresie 1-2 l/dzień (zakres ten był bliski górnej granicy prawidłowej diurezy dobowej, czyli około 1,5 l i był uznawany za minimalizujący ryzyko odwodnienia bez powodowania przewodnienia w populacji pacjentów podatnych na biegunkę i odwodnienie) – okres ten trwał maksymalnie 8 tygodni. W badaniu *Jeppesen 2011* sprecyzowano, że chorzy, którzy nie uzyskali stabilizacji żywienia pozajelitowego w tym okresie, byli wykluczani z badania, z kolei w próbie *STEPS* pacjenci mogli jeszcze raz rozpocząć fazę optymalizacji objętości dostarczanej mieszanki żywieniowej. Następnie przez okres 4-8 tygodni fazy stabilizacji utrzymywano ustaloną objętość żywienia pozajelitowego (w próbie *STEPS* stabilizację zdefiniowano jako zoptymalizowaną objętość mieszanki żywieniowej, 48-godzinnej doustnej podaży płynów i diurezy, która nie mogła się różnić o więcej niż 25% od 48-godzinnych wartości ustalonych dla okresu optymalizacji, przy diurezie wynoszącej 2-4 l na 48 godzin, a w próbie *Jeppesen 2011* jako dobową zbiórkę moczu w zakresie 1-2 l przy stałej objętości przyjmowanych doustnie płynów). W badaniu *STEPS* podkreślono, że w tej fazie zabroniona była jakakolwiek modyfikacja objętości mieszanki żywieniowej. Jeśli po tym okresie chorzy nadal wykazywali stabilizację poddawano ich randomizacji do określonej interwencji. W próbie *STEPS* podano przy tym, że stabilizacja żywienia pozajelitowego musiała utrzymywać się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie; jeśli pomimo dwóch prób nie uzyskano stabilizacji chory nie był poddawany randomizacji w kolejnym etapie badania. W przypadku obu prób po zakończeniu fazy stabilizacji, rozpoczynano właściwy etap z randomizacją i podwójnym zaslepieniem trwający 24 tygodnie.

Protokół próby *STEPS* dopuszczał szybszą i bardziej agresywną redukcję objętości mieszanki żywieniowej niż protokół badania *Jeppesen 2011*, rozpoczętą odpowiednio po 2 vs 4 tygodniach i obejmującą 10-30% vs 10% wyjściowej objętości PŻ. Takie założenia przyjęto aby zminimalizować

przewodnienie (obrzęki), zmniejszenie podaży doustnej oraz wzrost dobowej diurezy, które obserwowano w próbie *Jeppesen 2011* w związku z terapią teduglutydem, co miało negatywny wpływ na główny oceniany punkt końcowy. Także z uwagi na wyniki próby *Jeppesen 2011* (gdzie dla teduglutylu w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień odnotowano istotną redukcję objętości mieszaniny żywniowej przy nieistotnym zmniejszeniu tej objętości dla dawki 0,1 mg/kg masy ciała/dzień leku i małych redukcjach w grupie placebo) w próbie *STEPS* teduglutyd zastosowano jedynie w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień. Zaznaczyć również trzeba, że w próbie *Jeppesen 2011* analizę statystyczną przeprowadzono metodą *step-down*, zakładając wykonanie oceny statystycznej porównania teduglutylu w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień z placebo w sytuacji znamienności statystycznej zestawienia teduglutylu w dawce 0,1 mg/kg/dzień i placebo. Ponieważ nie wykazano istotności statystycznej drugiego porównania, pierwsze przeprowadzono w ramach analizy *ad hoc*.

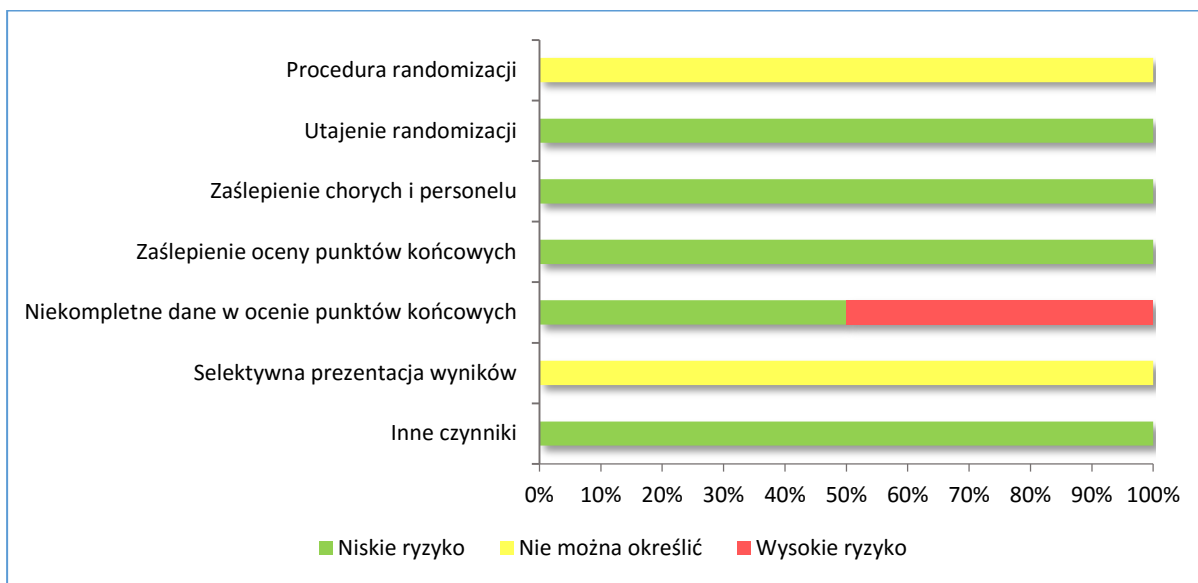
Obydwa badania opisano jako próby z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem utrzymywanym za pomocą placebo w grupie kontrolnej, których jakość oceniono za pomocą narzędzia „*risk of bias*” *Cochrane Collaboration*. W większości elementów oceny włączone próby kliniczne charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego, co wynikało z poprawnego utajenia procesu randomizacji (za pomocą interaktywnych systemów głosowych), zaślepienia pacjentów i badaczy, a także poprawnego zaślepienia oceny punktów końcowych. Natomiast nie była możliwa pełna ocena ryzyka błędu doboru próby, z uwagi na brak informacji o zastosowanej metodzie alokacji chorych do wyróżnionych grup, a także ocena ryzyka selektywnej prezentacji wyników (brak protokołów włączonych badań). Ponadto w przypadku próby *Jeppesen 2011* za wysokie uznano ryzyko niekompletnych danych w ocenie punktów końcowych, z powodu wysokiego odsetka (23%) pacjentów wykluczonych z grupy teduglutylu, niemniej różnica w porównaniu do odsetka wykluczeń w grupie kontrolnej (6%) nie była istotna statystycznie (należy mieć na uwadze stosunkowo małą liczbę pacjentów poddanych ocenie odpowiednio – 35 i 16). Szczegóły na temat oceny jakości badań *Jeppesen 2011* i *STEPS* zawiera poniższa tabela oraz wykres.

Tabela 7. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylu według *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Badanie	
	<i>Jeppesen 2011</i>	<i>STEPS</i>
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	?	?
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	⊕	⊕
Zaślepienie chorych i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	⊕	⊕
Zaślepienie oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)	⊕	⊕

Element oceny	Badanie	Jeppesen 2011	STEPS
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (<i>attrition bias</i>)		⊖	⊕
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)		?	?
Inny czynnik (<i>other bias</i>)		⊕	⊕

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.



Celem uzupełniania charakterystyki włączonych badań RCT przeprowadzono dodatkową ocenę ich jakości metodologicznej według skali Jadad. Szczegóły dotyczące tej oceny zawiera tabela poniżej.

Tabela 8. Wynik oceny jakości badań Jeppesen 2011 i STEPS według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
Jeppesen 2011	Tak	randomizacja w stosunku 2:2:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: objętość żywienia pozajelitowego (składająca się z płynów oraz elektrolitów [3-7 × tydz.]); składająca się z płynów oraz substancji odżywczych 3-5 × tydz. lub składająca się z płynów i substancji odżywczych [6-7 × tydz.]	Tak	identyczny wygląd leku i placebo [^]	tak
STEPS	Tak	randomizacja w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: objętość żywienia pozajelitowego (≤ 6 i > 6 l/tydz.)	Tak	brak [^]	tak

[^] wymagano, aby ocenę fizyczną i ocenę bezpieczeństwa oraz ocenę żywienia pozajelitowego przeprowadzały niezależne zespoły badaczy (ze względu na reakcje w miejscu podania lub obrzęk stomii związany z terapią GLP-2 i teduglutylidem, który mógłby znieść zaślepienie badaczy).

W kolejnej tabeli przedstawiono przepływ pacjentów w analizowanych próbach. W żadnym z badań nie utracono któregokolwiek chorego z obserwacji (*lost to follow-up*). Najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia uczestnictwa w próbach przez chorych były zdarzenia niepożądane: 12% i 6%, odpowiednio próby *Jeppesen 2011* i *STEPS*. Badania ukończyło odpowiednio 82% i 91% pacjentów.

Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

Etap badania	<i>Jeppesen 2011</i>		<i>STEPS</i>	
	TED	Kontrola	TED	Kontrola
Skryning	139**		bd.	bd.
Randomizacja[^]	35	16	43	43
Chorzy otrzymujący leczenie^{^^}	35 (100%)	16 (100%)	42 (98%*)	43 (100%)
Wcześniejsze przerwanie badania	8 (23%*)	1 (6%*)	3 (7%*)	4 (9%*)
<i>decyzja badacza</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%*)	0 (0%)
<i>decyzja chorego</i>	3 (9%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%*)
<i>zdarzenia niepożądane</i>	5 (14%*)	1 (6%*)	2 (5%*)	3 (7%*)
Ukończenie badania	27 (77%)	15 (94%)	39 (91%*)	39 (91%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** łącznie z nieopisywaną w niniejszym raporcie grupą teduglutylidu w dawce 0,1 mg/kg/dzień;

[^] ocena skuteczności;

^{^^} ocena bezpieczeństwa.

Po zakończeniu fazy z randomizacją chorzy z badania *Jeppesen 2011* mieli możliwość wzięcia udziału w dodatkowej 28-tygodniowej fazie wydłużonej, natomiast pacjenci z badania *STEPS* w fazie wydłużonej trwającej 24 miesiące (*STEPS-2*), a następnie mogli zostać poddani ocenie długoterminowej – *STEPS-3* (kolejne 12 miesięcy).

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu analizowanych badań włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z zespołem krótkiego jelita z powodu resekcji jelita, co skutkowało niedrożnością jelit i zależnością od żywienia pozajelitowego (płynów, elektrolitów, składników odżywczych). W obu próbach wymagano, aby żywienie pozajelitowe było przyjmowane co najmniej 3 razy w tygodniu przez okres ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. W próbie *STEPS* podano dodatkowo, że pacjenci z chorobą Crohna musieli wykazywać remisję kliniczną w ciągu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniach zdefiniowano szereg kryteriów wykluczających pacjentów. Chorych z udziału w próbach dyskwalifikowały przede wszystkim schorzenia współtowarzyszące m.in. zapalenie jelit (w tym enteropatia poradiacyjna lub nieswoiste zapalenie jelit, wymagające przewlekłej terapii immunosupresyjnej), celiakia czy *sprue* oporna na leczenie lub tropikalna. Wykluczano również chorych stosujących wcześniej teduglutyd, chorych z uczuleniem na ten lek lub jego składniki, oraz pacjentów hospitalizowanych z jakiegokolwiek powodu w ciągu 30 dni przed skryningiem. Osoby poddawane rekrutacji nie mogły także stosować wcześniej wielu różnych terapii, w tym na przykład natywnych GLP-2 i czynników wzrostu (znacznie więcej restrykcji wobec poprzednich terapii przyjęto w próbie *Jeppesen 2011* – szczegóły tabela poniżej). Kryterium wykluczenia stanowiło także uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku oraz wartość BMI (< 18 i > 27 kg/m² w próbie *Jeppesen 2011* i < 15 kg/m² w próbie *STEPS*). Szczegółowo kryteria selekcji chorych zastosowane w badaniach przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Jeppesen 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat ZKJ z powodu resekcji jelita zależność od żywienia pozajelitowego (płynów, elektrolitów lub składników odżywczych) przyjmowanego ≥ 3 razy w tygodniu przez okres ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią BMI < 18 lub > 27 kg/m² aktywna choroba Crohna w standardowej ocenie badacza enteropatia poradiacyjna, sklerodermia, celiakia, <i>sprue</i> oporna na leczenie lub tropikalna, cukrzyca uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku nieprawidłowa czynność wątroby: ALT i AST $> 2 \times$ GGN, bilirubina całkowita $> 1,25 \times$ GGN lub fosfataza alkaliczna $> 2,5 \times$ GGN nieprawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w osoczu lub azotu mocznikowego we krwi $> 1,5 \times$ GGN stężenie sodu w moczu < 20 mmol/dzień jakakolwiek hospitalizacja w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania wcześniejsze stosowanie teduglutylidu lub potencjalne uczulenie na teduglutyd lub jego składniki stosowanie infliksymabu, hormonu wzrostu lub czynników wzrostu, tj. natywne GLP-2 lub innych terapii biologicznych w trakcie ostatnich 12 tygodni stosowanie kortykosteroidów systemowych, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, sirolimusu, oktreotydu, dożylnej glutaminy lub innych leków eksperymentalnych w trakcie ostatnich 30 dni stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit lub przeciwbiegunkowych (loperamidu, difenoksylationu, kodeiny i innych opiatów), antagonistów receptora H₂, inhibitorów pompy protonowej, żywic jonowymiennych, doustnej glutaminy, diuretyków i doustnych roztworów nawadniających powinno być stabilne w trakcie ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i w jego trakcie
<i>STEPS</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat ZKJ z powodu resekcji jelita 	<ul style="list-style-type: none"> BMI < 15 kg/m² nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	(uraz, nowotwór, choroba Crohna, choroba naczyniowa czy skręt jelit) <ul style="list-style-type: none"> zależność od żywienia pozajelitowego (płynów, elektrolitów lub składników odżywczych) przyjmowanego ≥ 3 razy w tygodniu przez okres ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania pacjenci z chorobą Crohna musieli wykazywać remisję kliniczną w ciągu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> nieswoiste zapalenie jelit leczone przewlekłą ogólnoustrojową terapią immunosupresyjną, która została rozpoczęta lub zmieniona w ciągu ostatnich 3 miesięcy, bądź leczone lekami biologicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nieswoiste zapalenie jelit wymagające przewlekłej ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w celu kontroli objawów nieleczone zmiany przednowotworowe lub nowotworowe, zmiany w biopsji kolonoskopowej lub polipektomii, poważne zabiegi chirurgiczne dotyczące jelit lub inne zaplanowane w czasie trwania badania, przewlekłe zapalenie trzustki lub pęcherzyka żółciowego upośledzenie układu odpornościowego (np. AIDS, ciężki złożony niedobór odporności), nadwrażliwość lub alergie trwające enteropatia poradiacyjna lub popromienne uszkodzenie tkanki jelit, celiakia, <i>sprue</i> oporna na leczenie lub tropikalna, pseudoniedrożność jelit poważne niekontrolowane choroby psychiatryczne istotne, aktywne, niekontrolowane i nieleczone choroby ogólnoustrojowe (np. sercowo-naczyniowe, oddechowe, endokrynne, schorzenia nerek, wątroby czy centralnego układu nerwowego, zakażenia) uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku wcześniejsze stosowanie teduglutylidu stosowanie natywnych GLP-2 lub ludzkiego czynnika wzrostu w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem > 4 hospitalizacje spowodowane przez ZKJ w ciągu 12 miesięcy lub hospitalizacja w ciągu 30 dni przed skryningiem nadwrażliwość lub alergie na teduglutyd lub jego składniki lub GLP-2 u chorych z zachowaną okrężnicą wymagane było wykonanie kolonoskopii w celu wykluczenia polipów lub aktywnej choroby jelit

GGN górna granica normy.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem do obu analizowanych badań włączono 137 chorych. W zależności od grupy odsetek mężczyzn mieścił się w zakresie 44-49%. Średnie BMI oscylowało między wartościami 21,2-22,5 kg/m². Najczęstszą przyczyną resekcji jelita były choroby naczyniowe i choroba Crohna (obydwie 33% w próbie *Jeppesen 2011*, oraz 34% i 21%, odpowiednio w badaniu *STEPS*). Średnia długość pozostałego jelita cienkiego mieściła się w zakresie 5-343 cm. Ciągłość przewodu pokarmowego była zachowana u 73% chorych z próby *Jeppesen 2011* i u 57% z badania *STEPS* – najczęściej u chorych procentowa pozostałość jelita grubego mieściła się w zakresie > 50-100% (u około 70% w *Jeppesen 2011*) lub w zakresie > 25-50% (u 41% w *STEPS*). W badaniu *STEPS* u większości (84%) analizowanych chorych od ostatniej resekcji jelita cienkiego minęło średnio co najmniej 2 lata. Analizowani pacjenci otrzymywali żywienie pozajelitowe średnio od 6-8 lat, natomiast jego objętość mieściła się w zakresie 124-5000 ml/dzień.

Autorzy obu prób podali, że nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych chorych między grupami. Szczegółowe dane o wyjściowych parametrach demograficznych i klinicznych prezentuje Tabela 11.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.

Etap badania	Jeppesen 2011		STEPS		
	TED (N = 35)	Kontrola (N = 16)	TED (N = 43)	Kontrola (N = 43)	
Średni wiek (SD; zakres) [lata]	47,1 (14,2; 20-68)	49,4 (15,1; 20-72)	50,9 (12,6; 22-78)	49,7 (15,6; 18-82)	
Liczba mężczyzn (%)	17 (49%)*	7 (44%)*	21 (49%)*	19 (44%)*	
Średnie BMI (SD; zakres) [kg/m ²]	21,2 (3,0; 15,6-26,7)	22,0 (2,9; 17,4-28,4)	22,5 (3,2; 17,6-29,8) (n = 42)	22,3 (3,1; 17,5-28,6)	
Przyczyna resekcji jelita	Choroba naczyniowa	14 (40%)	3 (19%)	13 (30%)	16 (37%)
	Choroba Crohna	10 (29%)	7 (44%)	10 (23%)	8 (19%)
	Skრეტ jelit	5 (14%)	2 (13%)	3 (7%)	6 (14%)
	Uraz	3 (9%)	1 (6%)	4 (9%)	4 (9%)
	Nowotwór	-	-	1 (2%)	2 (5%)
	Inne	3 (9%)	3 (19%)	12 (28%)	7 (16%)
Nieznaną anatomia jelit lub długość pozostałego jelita cienkiego	1 (3%*)	0 (0%)	3 (7%*)	3 (7%*)	
Rodzaj stomii	Ileostomia	2 (6%*)	1 (6%*)	6/21 [^] (29%)	9/17 [^] (53%)
	Jejunostomia	6 (17%*)	4 (25%*)	11/21 [^] (52%)	5/17 [^] (29%)
	Kolonostomia	-	-	4/21 [^] (19%)	1/17 [^] (6%)
	Inne (duodeno-stomia)	-	-	0/21 [^] (0%)	2/17 [^] (12%)
Chorzy z ciągłością przewodu pokarmowego	26 (74%)	11 (69%)	26 (61%)	23 (54%)	
Średnia długość pozostałego jelita cienkiego (SD; zakres) [cm]	58 (44; 6-200) (n = 31)	77 (53; 15-200) (n = 15)	84,4 (64,6; 15-250) (n = 40)	68,7 (63,9; 5-343) (n = 40)	
Średnia długość pozostałego jelita cienkiego u chorych z jejunostomią/ileostomią (SD; zakres) [cm]	105 (54; 60-200) (n = 7)	144 (52; 75-200) (n = 4)	137,7 (70,9; 45-250) (n = 15)	122,8 (81,6; 40-343) (n = 13)	
Średnia długość pozostałego jelita cienkiego u chorych z ciągłością przewodu pokarmowego (SD; zakres) [cm]	45 (29; 6-125) (n = 24)	53 (26; 15-110) (n = 11)	52,4 (31,8; 15-140) (n = 25)	43,3 (31,5; 5-100) (n = 22)	
Liczba chorych z określoną procentową pozostałością jelita grubego	> 25-50%	7/26 (27%)	4/11 (36%)	14/23* (61%*)	5/23 (22%*)
	> 50-75%	9/26 (35%)	4/11 (36%)	6/23* (26%*)	8/23 (35%*)
	> 75-100%	10/26 (39%)	3/11 (27%)	3/23* (13%*)	10/23 (43%*)
Średni czas od	< 1	bd.	bd.	1/42 (2%*)	0/43 (0%)

Etap badania		Jeppesen 2011		STEPS	
		TED (N = 35)	Kontrola (N = 16)	TED (N = 43)	Kontrola (N = 43)
momentu ostatniej resekcji jelita cienkiego [lata]	≥ 1 i < 2	bd.	bd.	7/42 (17%*)	6/43 (14%*)
	≥ 2 i < 5	bd.	bd.	15/42 (36%*)	17/43 (40%*)
	≥ 5	bd.	bd.	19/42 (45%*)	20/43 (47%*)
Średni okres otrzymywania żywienia pozajelitowego (SD; zakres) [lata]		6,6 (6,5; 1-24)	7,9 (7,5; 1-23)	6,8 (6,3; 1,0-24,7)	5,9 (5,7; 1,0-25,8)
Średnia objętość żywienia pozajelitowego (SD; zakres) [ml/dzień]		1374 (639; 333-2500) (n = 34)	1531 (874; 742-3850)	1844 (1057; 124-4714)	1929 (1026; 514-5000)
Średnia podaż energii pokrywana żywniem pozajelitowym (SD) [kJ/dzień]		3992 (2689; 0-11514)	3385 (2591; 0-9984)	bd.	bd.
Liczba chorych w poszczególnych grupach stratyfikacji	Płyny i elektrolity 3-7 × tydz.	8 (23%)	4 (25%)	-	-
	Płyny i składniki odżywcze 3-5 × tydz.	19 (54%)	8 (50%)	-	-
	Płyny i składniki odżywcze 6-7 × tydz.	8 (23%)	4 (25%)	-	-
	≤ 6 l/tydz.	-	-	8 (19%)	7 (16%)
	> 6 l/tydz.	-	-	35 (81%)	36 (84%)
Średnia liczba dni przyjmowania żywienia pozajelitowego/tydz. (SD; zakres)		-	-	5,6 (1,7; 3,0-7,0)	5,9 (1,5; 3,0-7,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ chorzy ze stomią;

§ przedstawiono dane w przeliczeniu na liczbę chorych z zachowaną ciągłością jelita.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu analizowanych badaniach interwencją stanowił teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień – w próbie *Jeppesen 2011* wyróżniono także grupę chorych otrzymujących lek w dawce 0,1 mg/kg/dzień, jednak z uwagi na brak takiego dawkowania w charakterystyce produktu leczniczego, grupa nie została opisana w niniejszym raporcie. W próbach zastosowano kontrolę placebo – tylko w badaniu *Jeppesen 2011* podano, że placebo miało wygląd identyczny do leku i było zliofilizowanym proszkiem zawierającym L-histydynę, mannitol, mono- i difosforan sodu.

W obu analizowanych badaniach pacjenci mogli stosować dodatkowe leki przeciwbiegunkowe i zmniejszające wydzielanie.

Szczegółowe dane na temat stosowanych informacji zawiera poniższa tabela.

Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Jeppesen 2011</i>	<p>teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień lub teduglutyd w dawce 0,10 mg/kg masy ciała/dzień (dawka nieopisywana w niniejszym raporcie), podawany raz dziennie podskórnym w 1 z 4 kwadrantów brzucha lub uda, codziennie rano przez 24 tygodnie</p> <p>żywienie pozajelitowe wraz z podażą płynów, ustalone w minimalnej optymalnej objętości w fazie optymalizacji i stabilizacji</p> <p><i>Leczenie dodatkowe</i></p> <p>przeciwbiegunkowe: 63% zmniejszające wydzielanie: 54%</p>	<p>placebo (zliofilizowany proszek zawierający L-histydynę, mannitol, mono- i difosforan sodu; substraty zawierał również lek)</p> <p>przeciwbiegunkowe: 50% zmniejszające wydzielanie: 44%</p>
<i>STEPS</i>	<p>teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień, podawany raz dziennie podskórnym w brzuch, udo lub ramię o podobnej porze dnia</p> <p>żywienie pozajelitowe wraz z podażą płynów, ustalone w minimalnej optymalnej objętości w fazie optymalizacji i stabilizacji</p> <p><i>Leczenie dodatkowe</i></p> <p>przeciwbiegunkowe: 51% zmniejszające wydzielanie: 58%</p>	<p>placebo</p> <p>przeciwbiegunkowe: 37% zmniejszające wydzielanie: 51%</p>

1.5.4. Wydłużone fazy badań RCT

Chorzy z obu analizowanych badań RCT mogli wziąć udział w fazach wydłużonych – *O’Keefe 2013* (opisana w publikacji pełnotekstowej pod tą samą nazwą oraz w doniesieniu konferencyjnym *Gilroy 2010*) dla próby *Jeppesen 2011* i *STEPS-2* (opisana w publikacji pełnotekstowej *Schwartz 2016* oraz w doniesieniach *Schwartz 2013*, *Jeppesen 2014* i plakacie *Jeppesen 2014a*) dla badania *STEPS*. Ponadto przeprowadzono ocenę długoterminowego stosowania teduglutylidu, opisaną w badaniu *STEPS-3* (abstrakt i plakat *Iyer 2014*).

Do 28-tygodniowej fazy wydłużonej *O’Keefe 2013* włączano chorych, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres próby *Jeppesen 2011* oraz spełnili kryteria włączenia tego badania. Pacjenci kontynuowali leczenie dawką teduglutylidu z fazy z randomizacją (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących w niej placebo, którzy nie zostali uwzględnieni w analizie zaprezentowanej w publikacji *O’Keefe 2013*). Dane na temat tych chorych odnaleziono w doniesieniu *Gilroy 2010*. Ogółem celem fazy wydłużonej była ocena długoterminowej (52 tygodnie – 24 tygodnie fazy z randomizacją i 28 tygodni fazy wydłużonej) terapii teduglutylidem. Średni wiek pacjentów wynosił 46,7 lat – u większości pacjentów przyczyną resekcji jelita była choroba naczyniowa (44%). Średnia długość pozostałego jelita cienkiego wynosiła 63,4 cm, a chorzy w momencie włączenia do badania przyjmowali średnio 9,8 l żywienia pozajelito-

wego na tydzień. Spośród 27 pacjentów, którzy ukończyli fazę z randomizacją badania *Jeppesen 2011* w fazie wydłużonej wzięło udział 25 (93%) chorych.

Z kolei chorzy kończący badanie *STEPS* mogli wziąć udział w dwuletniej fazie wydłużonej *STEPS-2*, którą przeprowadzono w 25 ośrodkach (NCT00930644). W analizie tej poza chorymi, którzy otrzymali teduglutyd lub placebo w fazie z randomizacją (odpowiednio TED/TED i PBO/TED), uwzględniano również pacjentów, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do próby *STEPS*, ale nie otrzymali terapii z uwagi na wcześniejsze osiągnięcie docelowej liczby chorych (grupa NT/TED; pacjenci, którzy udział w badaniu zakończyli na etapie optymalizacji/stabilizacji objętości dostarczanej mieszanki odżywczej). Ogółem do fazy wydłużonej włączono 88 pacjentów – 65 (74%) z nich ukończyło badanie (30 z grupy teduglutylu, 29 z grupy placebo oraz 6, którzy nie weszli do fazy z randomizacją próby *STEPS*). W grupie pacjentów leczonych wcześniej teduglutylidem 4 chorych zakończyło udział w badaniu z powodu AEs, 2 wycofało zgodę, a 1 chory zmarł. Z kolei w łączonej grupie PBO/TED i NT/TED zdarzenia niepożądane doprowadziły do wycofania 12 pacjentów, 2 chorych wycofano z powodu decyzji badacza, a 2 zrezygnowało samodzielnie. Terapia teduglutylidem w dawce 0,05 mg/kg/dzień trwała ≤ 24 miesiące u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (n = 12) lub otrzymywali w fazie z randomizacją placebo (n = 39) lub ≤ 30 miesiące w przypadku pacjentów wcześniej leczonych teduglutylidem (n = 37). Ogółem co najmniej 80% dawek leku otrzymało 92% pacjentów (32 chorych w grupie TED/TED, 49 łącznie w grupach PBO/TED i NT/TED). Jak podkreślono charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone do charakterystyk chorych z fazy z randomizacją – średni wiek wynosił 50,9 lat, odsetek mężczyzn 47%, a ciągłość jelita grubego była zachowana u 61% pacjentów. Średnia objętość dostarczanej mieszanki odżywczej mieściła się w zakresie 12,3-14,2 w zależności od włączonej podgrupy chorych. W trakcie fazy wydłużonej objętość mieszanki odżywczej dopasowywano w zakresie 10-30%, zgodnie z algorytmem stosowanym w grupie placebo fazy z randomizacją, ale z mniejszą częstotliwością. Autorzy podkreślili, że badanie nie miało wystarczającej mocy do oceny statystycznej istotności różnic między wartością wyjściową, a początkową punktów końcowych.

Po zakończeniu wydłużonej obserwacji *STEPS-2* przeprowadzono także ocenę długoterminowego stosowania teduglutylu w tej samej dawce – *STEPS-3*. Próba trwała 12 miesięcy. Łącznie z badaniami *STEPS*, *STEPS-2* i *STEPS-3* chorzy byli leczeni teduglutylidem ≤ 42 miesiące (terapia TED od fazy z randomizacją) lub ≤ 36 miesiące (chorzy z grupy placebo w fazie z randomizacją lub chorzy spełniający kryteria kwalifikacji do badania *STEPS*, którzy otrzymali teduglutyd dopiero w próbie *STEPS-2*). Do *STEPS-3* włączono 14 pacjentów – o średniej wieku 56 lat, 29% stanowili mężczyźni. Ciągłość jelita grubego była zachowana u 57% chorych, a średnia objętość przepisanej mieszanki odżywczej wy-

siła 12,9 l/tydzień na początku badania. Fazę długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa teduglutylu ukończyło 13 (93%) pacjentów.

W poniższej tabeli zebrano dostępne charakterystyki demograficzne i kliniczne chorych z poszczególnych faz wydłużonych do badania *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych uczestniczących w fazach wydłużonych badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2) oraz w ocenie długoterminowego stosowania teduglutylu (STEPS-3).

Etap badania	O’Keefe 2013	STEPS-2			STEPS-3		
	TED [^] (N = 25)	TED/TED (N = 37)	PBO/TED (N = 39)	NT/TED (N = 12)	TED (N = 88)	TED (N = 14)	
Średni wiek (SD; zakres) [lata]	46,7 (13,48; 21-67)	51,8 (12,5; bd.)	50,4 (15,9; bd.)	50,0 (13,9; bd.)	50,9 (14,2; bd.)	55,9 (11,3; 40-80)	
Liczba mężczyzn (%)	15 (60,0%)	18 (49%)	17 (44%)	6 (50%)	41 (47%)	4 (29%)*	
Masa ciała (SD) [kg]	bd.	62,7 (12,1)	61,1 (13,2)	65,8 (12,9)	62,4 (12,6)	64,9 (14,5)	
Średnie BMI (SD; zakres) [kg/m ²]	21,5 (3,2; 16-28)	22,3 (3,3; bd.)	22,0 (3,2)	22,9 (3,9)	22,3 (3,3; bd.)	bd.	
Przyczyna resekcji jelita	Choroba naczyniowa	11 (44,0%)	12 (32%)	15 (38%)	2 (17%)	29 (33%)	4 (28,6%*)
	Choroba Crohna	7 (28,0%)	8 (22%)	7 (18%)	1 (8%)	16 (18%)	2 (14,3%*)
	Skręt jelit	2 (8,0%)	3 (8%)	6 (15%)	2 (17%)	11 (13%)	bd.
	Uraz	3 (12,0%)	4 (11%)	3 (8%)	0 (0%)	7 (8%)	bd.
	Nowotwór	bd.	1 (3%)	2 (5%)	0 (0%)	3 (3%)	bd.
	Inne	2 (8,0%)	9 (24%)	6 (15%)	7 (58%)	22 (25%) ^{^^}	8 (57,1%*)
Chorzy z ciągłością okrężnicy (%)	19 (76,0%)	24 (65%)	23 (59%)	7 (58%)	54 (61%)	8 (57%)	
Średni procent pozostałego jelita grubego (SD)	bd.	55 (21)	70 (27)	60 (37)	63 (27)	51,8 (32,6)	
Średnia długość pozostałego jelita cienkiego (SD; zakres) [cm] ^{^^^}	63,4 (46,10; 10-200)	60,0 (20-250)**	43,0 (5-170)**	45,0 (15-150)**	67,3 (52,6; bd.) ^{&} ; 50,0 (5-250)**	73,1 (47,3) [#]	
Chorzy ze stomią (%)	bd.	17 (46%)	14 (36%)	5 (42%)	36 (41%)	5 (35,7%*)	
Średnia przepisana objętość żywienia pozajelitowego w momencie włączenia do badania (SD; zakres) [l/tydz.]	9,8 (4,37; 4-18)	12,3 (bd.)	11,4 (bd.)	14,2 (bd.)	12,9 (bd.)	12,9 (8,1; bd.)	
Średni czas od momentu konieczności wprowadzenia żywienia pozajelitowego (zakres) [lata]	bd.	7,0 (1,0-24,7)	6,0 (1,0-25,8)	6,2 (1,1-20,8)	6,4 (1,0-25,8)	6,0 (SD:7,4)	
Liczba chorych z poszczególnymi płynami i elektrolitami	4 (16,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	

Etap badania		O'Keefe 2013	STEPS-2			STEPS-3	
		TED [^] (N = 25)	TED/TED (N = 37)	PBO/TED (N = 39)	NT/TED (N = 12)	TED (N = 88)	TED (N = 14)
nym rodzajem żywienia pozajelitowego na początku badania (%)	Płyny i składniki odżywcze 3-5 × tydz.	15 (60,0%)					
	Płyny i składniki odżywcze 6-7 × tydz.	6 (24,0%)					
Liczba chorych z leczeniem zakażenia dożylnego w ciągu ostatnich 6 miesięcy (%)		10 (40,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** mediana (zakres);

[^] dla dawki 0,05 mg/kg/dzień – nie przedstawiono wyników dla dawki 0,10 mg/kg/dzień teduglutylu, gdyż nie pojawia się ona w charakterystyce produktu leczniczego;

^{^^} u 3 (3%) chorych nowotwór;

^{^^^} nieznana długość u 1 (4,0%) chorego;

[#] dane wyłącznie dla chorych, u których znana była długość pozostałego jelita cienkiego;

[&] dane przedstawione na plakacie *Jeppesen 2014a*.

1.5.5. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej teduglutylu stosowanego w dawce 0,05 mg/kg/dzień u chorych z zespołem krótkiego jelita (ZKJ), wymagających żywienia pozajelitowego (ŻP), przeprowadzono na podstawie 2 badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *Jeppesen 2011* i *STEPS*. Autorzy badań weryfikowali hipotezę wyższości (*superiority*) leku nad placebo (obydwa dodane do standardowego leczenia [żywienia pozajelitowego]) we wpływie na poprawę odpowiedzi na leczenie, na podstawie zmian zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe, w 20. i 24. tygodniu obserwacji (szczegółową definicję przedstawiono wraz z opisem wyników).

W badaniach *Jeppesen 2011* i *STEPS* ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w obrębie chorych poddanych randomizacji (ITT), po 24 tygodniach okresu leczenia. W przypadku obu prób korzystano z głównych publikacji, odpowiednio *Jeppesen 2011* i *Jeppesen 2012*, a także z poszczególnych doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uzupełniające dane (co precyzowano przy opisie danego punktu końcowego).

Dodatkowo w osobnym rozdziale przedstawiono ocenę stosowania teduglutylu stosowanego w dawce 0,05 mg/dzień w ramach otwartych wydłużonych faz włączonych badań RCT – odpowiednio 7-miesięcznej fazy *O'Keefe 2013* i 24-miesięcznej fazy *STEPS-2* (*Schwartz 2016*), a także ocenę długoterminowej terapii teduglutylidem (do 42 miesięcy) w badaniu *STEPS-3*.

1.5.5.1. Odpowiedź na leczenie

W obu włączonych badaniach odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie zmian w zapotrzebowaniu chorych na żywienie pozajelitowe, przyjmując, że zmniejszenie tego zapotrzebowania o co najmniej 20% stanowi o uzyskaniu korzyści klinicznej (Jeppesen 2011). W badaniu STEPS tak zdefiniowana odpowiedź musiała wystąpić w 20. tygodniu i utrzymać się do 24. tygodnia okresu obserwacji, co stanowiło główny punkt końcowy w ocenie skuteczności klinicznej (przedstawiono wyniki dla populacji ogółem – publikacja Jeppesen 2012, oraz dla podgrup chorych – doniesienia Jeejeebhoy 2014, Fujioka 2015b; dodatkowo dla populacji ogółem przedstawiono dane wyłącznie dla 24. tygodnia obserwacji, Tabela 15). Natomiast w badaniu Jeppesen 2011 sposób oceny odpowiedzi na leczenie uwzględniał wielkość zmian zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe i czas utrzymywania się odpowiedzi (GRS, z ang. *graded response score*) (chorzy, na podstawie określonych kategorii zmian zapotrzebowania na ŻP w tygodniach 16-20. oraz 20-24., otrzymywali punktację od 0 do 5 punktów) – z przedstawionych w publikacji informacji możliwe było jednak przedstawienie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją z próby STEPS (w próbie Jeppesen 2011 pierwotnie był to główny punkt końcowy, po zmianie protokołu – dodatkowy). Ponieważ umożliwiło to przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań, zrezygnowano z prezentacji szczegółowych danych odnośnie oceny GRS.

W poniższej tabeli zamieszczano dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako $\geq 20\%$ zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w 20. i 24. tygodniu w próbach Jeppesen 2011 i STEPS.

Tabela 14. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Jeppesen 2011	35	16 (46%)	16	1 (6%)	7,31 (1,06; 50,48) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0435; p = 0,005 [^]	0,39 (0,19; 0,60) p = 0,0001
STEPS	Populacja ogółem					
	43	27 (63%)	43	13 (30%)	2,08 (1,25; 3,46) NNT = 4 (2; 8) p = 0,0049; p = 0,002 [^]	0,33 (0,13; 0,52) p = 0,0014
	Chorzy z ciągłością jelita^{^^}					
	26	14 (54%)	23	9 (39%)	1,38 (0,74; 2,56) p = 0,3142	0,15 (-0,13; 0,42) p = 0,2970
Chorzy bez ciągłości jelita^{^^}						
17	13 (77%)	20	4 (2%)	3,82 (1,53; 9,55) NNT = 2 (2; 4)	0,56 (0,30; 0,83)	

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,0041	p < 0,0001

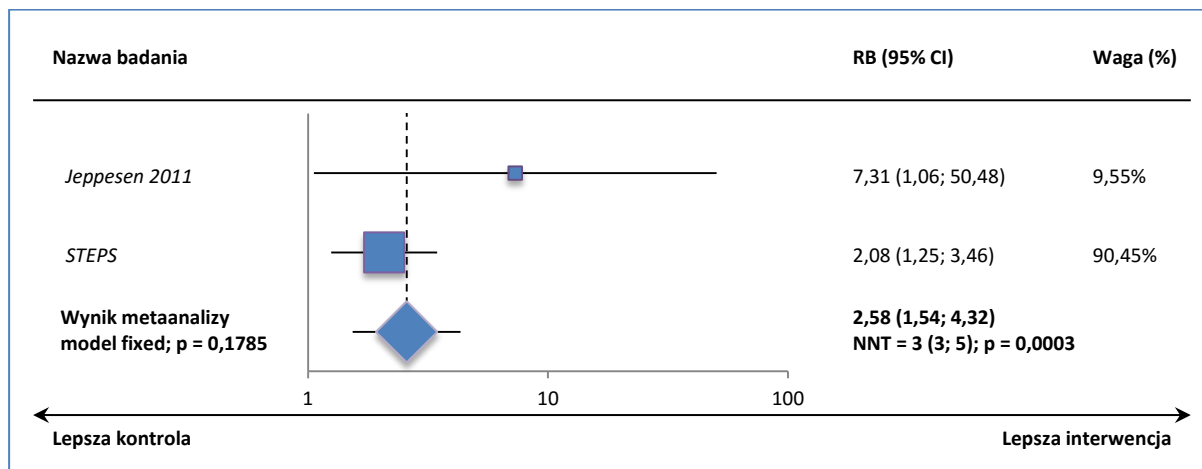
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ^ dane przedstawiono w publikacji badania;
 ^^ dane przedstawiono w doniesieniu *Fujioka 2015b*.

Dodanie teduglutylidu do standardowego leczenia w porównaniu standardowego leczenia (i placebo dla utrzymania podwójnego zaślepienia) skutkowało istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Częstość występowania tak zdefiniowanej odpowiedzi była ponad 7-krotnie lub ponad 2-krotnie większa u pacjentów otrzymujących oceniany lek, odpowiednio RB = 7,31 (95% CI: 1,06; 50,48), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0435 (*Jeppesen 2011*, istotność statystyczna efektu potwierdzona przez autorów badania, p = 0,005) i RB = 2,08 (95% CI: 1,25; 3,46), NNT = 4 (95% CI: 2; 8), p = 0,0049 (wynik potwierdzony przez autorów badania: p = 0,002; *STEPS*).

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść teduglutylidu, potwierdzono w podgrupie pacjentów bez ciągłości jelita, RB = 3,82 (95% CI: 1,53; 9,55), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), p = 0,0041. Efekt stosowania leku nie był znamieny u chorych z zachowaną ciągłością jelita, p = 0,3142.

Oszacowana w wyniku metaanalizy danych z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS* korzyść względna wystąpienia odpowiedzi na leczenie była istotna statystycznie, p = 0,0003 i wyniosła 2,58 (95% CI: 1,54; 4,32), co oznacza, że teduglutyd w porównaniu do placebo zwiększał o ponad 2,5-razy odsetek pacjentów, u których uzyskano 20-100% zmniejszenie zapotrzebowania na dożywianie pozajelitowe.

Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 20. i 24. tygodniu obserwacji; TED vs PBO; badania *Jeppesen 2011* i *STEPS*.



Również w analizie uwzględniającej wyłącznie dane dla 24. tygodnia (*STEPS*) odnotowano istotnie większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych teduglutylidem niż

u chorych, którym podawano placebo, odpowiednio 30/39 (77%) vs 18/39 (46%), $p = 0,01$. Różnica pomiędzy powyższymi interwencjami była istotna również według autorów niniejszego raportu, $RB = 1,67$ (95% CI: 1,14; 2,44), $NNH = 4$ (95% CI: 2; 10), $p = 0,0084$. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 24. tygodniu badania STEPS; TED vs PBO.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
STEPS	39	30 (77%)	39	18 (39%)	1,67 (1,14; 2,44) NNH = 4 (2; 10) p = 0,0084; p = 0,01[^]	0,31 (0,10; 0,51) p = 0,0032

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane przedstawiono w publikacji badania.

Ponadto w badaniu STEPS zaznaczono, że długość jelita cienkiego nie była czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie teduglutydem. W poniższej tabeli zamieszczono dane odpowiedzi na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie długości pozostałego jelita.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie długości jelita w badaniu STEPS; TED 0,05 mg/kg/dzień; doniesienie Jeejeebhoy 2014.

Długość jelita ≤ 40 cm (N = 11)	Długość jelita > 40 cm (N = 29)	Długość jelita ≤ 25 cm (N = 5)	Długość jelita > 25 cm (N = 35)
n (%)			
7 (63,6%)	18 (62,1%)	3 (60,0%)	22 (62,9%)

1.5.5.1. Uzyskanie autonomii pokarmowej

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące pacjentów, którzy uzyskali autonomię pokarmową (u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania pozajelitowego o 100%) w badaniach Jeppesen 2011 i STEPS w okresie 24 tygodni badania.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Jeppesen 2011	35	2 [^] (5,7%)	16	0 (0,0%)	2,36 (0,12; 46,54) $p = 0,5722$	0,06 (-0,06; 0,17); $p = 0,3323$
STEPS	43	0 (0,0%)	43	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zakończenie żywienia pozajelitowego nastąpiło u chorych, którzy stosowali to leczenie odpowiednio przez 25 lat i 6,5 roku; wyjściowo ich zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe wynosiło 5,4 l/tydz. i 3,5 l/tydz.;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie Jeppesen 2011 2 (5,7%) chorych w grupie teduglutylidu uzyskało autonomię pokarmową i odsetek ten nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej, w której nie od-

notowano żadnego przypadku (0%) takiej autonomii. W badaniu STEPS żaden chory nie zakończył przyjmowania terapii pozajelitowej.

1.5.5.2. Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień

W próbie STEPS przedstawiono dane dotyczące chorych, u których odnotowano zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o co najmniej 1 dzień. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby dni w tygodniu z żywieniem pozajelitowym o co najmniej 1 dzień; TED vs PBO; badanie STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
STEPS	39	21 [^] (53,8%)	39	9 [^] (23,1%)	2,33 (1,23; 4,44) NNT = 4 (2; 10) p = 0,0097; p = 0,005 [§]	0,31 (0,10; 0,51) p = 0,0032

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym: skrócenie żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o 1 dzień i ≥ 2 dni, odpowiednio: n = 13 i n = 8 w grupie teduglutylu, oraz n = 6 i n = 3 w grupie kontrolnej;

[§] dane przedstawiono w publikacji Jeppesen 2012.

Podawanie teduglutylu w porównaniu do placebo skutkowało istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych ze zmniejszeniem liczby dni z żywieniem pozajelitowym o co najmniej 1 dzień, odpowiednio 53,8% vs 23,1%, RB = 2,33 (95% CI: 1,23; 4,44), NNT = 4 (95% CI: 2; 10), p = 0,0097. Istotny statystycznie efekt leku wykazali również autorzy badania STEPS, p = 0,005.

1.5.5.3. Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe

Autorzy obu badań włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylu przedstawili ocenę zmian w tygodniowym zapotrzebowaniu chorych na żywienie pozajelitowe (wyrażonym jako objętość podawanej im mieszaniny żywieniowej; dodatkowo w próbie STEPS przedstawiono procentowe zmiany analizowanego parametru). Dane dotyczące tej oceny zawiera poniższa tabela.

Tabela 19. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD) [l/tydz.]	N	średnia zmiana (SD) [l/tydz.]	
Jeppesen 2011	35	-2,5 (bd.)	16	-0,9 (1,4 ^{&})	-1,60 (-3,40; 0,20 [^]) p = 0,08
	Populacja ogółem^{^^}				
STEPS	43	-4,40 (3,80)	43	-2,30 (2,70)	-2,10 (-3,49; -0,71) p = 0,0031 [§]
	Średnie (SD) procentowe zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP				

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD) [l/tydz.]	N	średnia zmiana (SD) [l/tydz.]	
	43	32% (19%)	43	21% (25%)	11,00 (1,61; 20,39) p = 0,0216 ^{\$\$}
	Chorzy z ciągłością jelita[#]				
		-3,2 (bd.)		-2,4 (bd.)	-0,8 (bd.)
	Chorzy bez ciągłości jelita[#]				
		-6,4 (bd.)		-2,2 (bd.)	-4,2 (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& dane przedstawiono w dyskusji wyników badania *STEPS* (publikacja *Jeppesen 2012*);

^ obliczono na podstawie wartości $p = 0,08$ przedstawionej przez autorów publikacji;

^^ we wszystkich punktach czasowych okresu obserwacji średnie zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe było większe w grupie teduglutylidu w porównaniu do grupy kontrolnej, w większości porównań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p \leq 0,05$), z wyjątkiem oceny w 4. tygodniu terapii;

\$ według autorów badania średnia różnica zmian pomiędzy grupami była istotna statystycznie w 8. tygodniu, $p = 0,011$ i pozostała istotna w 24. tygodniu obserwacji, $p < 0,001$;

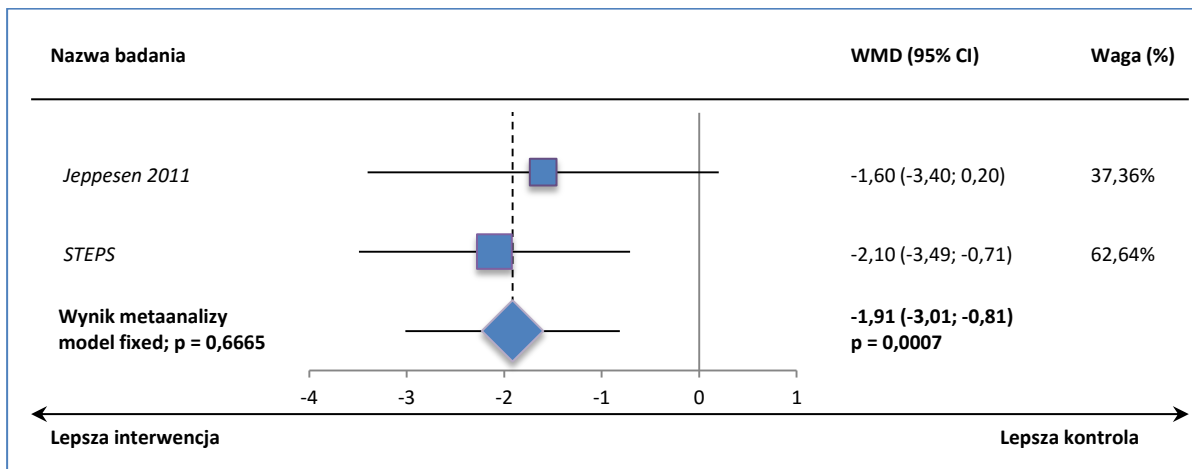
\$\$ według autorów badania średnia różnica procentowych zmian pomiędzy grupami była istotna statystycznie w 12. tygodniu, $p = 0,028$ i pozostała istotna w 24. tygodniu obserwacji, $p = 0,030$

dane przedstawiono w doniesieniu *Fujioka 2015b*.

W obu badaniach średnie zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe było liczbowo większe w grupach teduglutylidu niż w grupach kontrolnych, ale różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie jedynie w próbie *STEPS*, odpowiednio $-4,40$ l/tydz. vs $-2,30$ l/tydz., MD = $-2,10$ (95% CI: $-3,49$; $-0,71$), $p = 0,0031$. Przeprowadzona metaanaliza danych wykazała istotny statystycznie efekt ocenianego leku w porównaniu do placebo (obydwa dodane do standardowego leczenia) we wpływie na zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe, WMD = $-1,91$ l/tydz. (95% CI: $-3,01$; $-0,81$), $p = 0,0007$. Wyniki obliczeń zamieszczono graficznie na poniższym wykresie.

Ponadto w badaniu *STEPS* terapia z udziałem teduglutylidu w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia skutkowała większym zmniejszeniem zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w ciągu tygodnia u chorych z lub bez ciągłości jelita, nie wiadomo jednak czy efekt był istotny statystycznie.

Wykres 4. Średnia ważona różnica zmian tygodniowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe po 24 tygodniach obserwacji (metoda odwrotnych wariancji); TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



Dodatkowo w badaniu STEPS (doniesienie Jeejeebhoy 2014) przedstawiono ocenę zmian zapotrzebowania na ŻP w podgrupach chorych, która wskazywała na podobny efekt stosowania teduglutylidu niezależnie od długości pozostałego jelita (nie wiadomo czy różnice pomiędzy wyróżnionymi podgrupami były istotne statystycznie). Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 20. Średnie zmniejszenie zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie długości jelita w badaniu STEPS; TED 0,05 mg/kg/dzień; doniesienie Jeejeebhoy 2014.

Długość jelita ≤ 40 cm (N = 11)	Długość jelita > 40 cm (N = 29)	Długość jelita ≤ 25 cm (N = 5)	Długość jelita > 25 cm (N = 35)
średnia zmiana (zakres) [l/tydz.]			
-3,9 (-6,4 do -0,5)	-4,3 (-13,9 do 2,3)	-3,6 (-5,7 do -0,5)	-4,3 (-13,9 do 2,3)

1.5.5.4. Dobowe zapotrzebowanie na żywnie pozajelitowe

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące średniej zmiany zapotrzebowania chorych na żywnie pozajelitowe w ciągu dnia w 24. tygodniu badania. Dane przedstawiono w badaniu Jeppesen 2011.

Tabela 21. Średnie zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe; TED vs PBO; badanie Jeppesen 2011.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD) [ml/dzień]; p	N	średnia zmiana (SD) [ml/dzień]; p	
Jeppesen 2011	35	-354 (334); p < 0,05 [^]	16	-128 (202); p = 0,03 [§]	-226,0 (-403,34; -48,66) p = 0,0125

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] średnia zmiana była istotna statystycznie we wszystkich pozostałych punktach czasowych okresu obserwacji (4., 8., 12., 16. i 20. tydzień), p < 0,05;

[§] średnie zmiana była istotna statystycznie również w 12. tygodniu obserwacji, p = 0,02.

W grupie teduglutylidu w każdym z analizowanych punktów czasowych okresu obserwacji obserwowano istotną w porównaniu do wartości wyjściowych redukcję zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe ($p < 0,05$). Po 24. tygodniach leczenia średnia zmiana tego parametru wyniosła średnio -354 ml/dzień i różniła się znamienne w porównaniu do średniej zmiany -128 ml/dzień odnotowanej w grupie kontrolnej, MD = -226,0 (95% CI: -403,34; -48,66), $p = 0,0125$.

W odniesieniu do badania *STEPS* wiadomo, że dobowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe ulegało stopniowemu zmniejszaniu w obu grupach, przy czym średnie zmiany w porównaniu do wartości początkowej były istotne statystycznie wyłącznie w grupie teduglutylidu, $p \leq 0,05$ (z wyjątkiem 4. tygodnia okresu leczenia).

1.5.5.5. Doustna podaż płynów

W przypadku badania *Jeppesen 2011* dane dotyczące zmian powyższego punktu końcowego odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Jeppesen 2008*, natomiast w próbie *STEPS* dane liczbowe przedstawiono na wykresie, dlatego konieczne było ich odczytanie za pomocą programu komputerowego. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 22. Średnia zmiana doustnej podaży płynów w ciągu dnia; TED vs PBO; badania *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)
	N	średnia zmiana (SD) [ml/dzień]; p	N	średnia zmiana (SD) [ml/dzień]; p	
<i>Jeppesen 2011</i> (<i>Jeppesen 2008</i>)	35	-20 (840); $p = 0,89$	16	-59 (793); $p = 0,77$	58,80 (-429,70; 547,30), $p = 0,8135^*$; $p = 0,88$
<i>STEPS</i>	43	-26,5 (76,2) [^] ; bd.	43	227,3 (83,6) [^] ; $p \leq 0,01$	-253,80 (-287,61; -219,99), $p < 0,0001^*$; $p \leq 0,05^{^^}$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane odczytano z wykresu;

^{^^} różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie również w 12. i 20. tygodniu obserwacji.

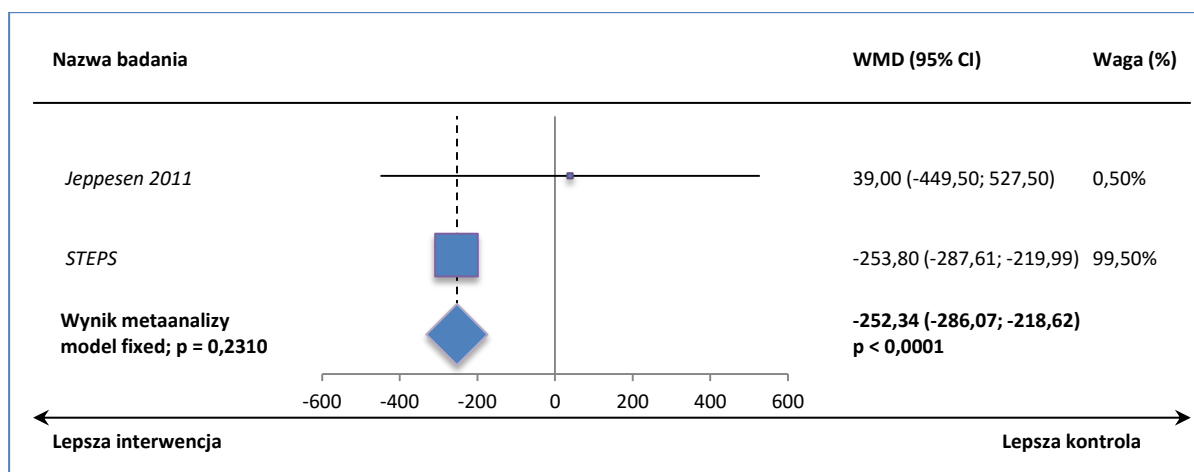
W próbie *Jeppesen 2011* w grupach teduglutylidu i placebo odnotowano niewielkie zmniejszenie doustnej podaży płynów w ciągu dnia po 24 tygodniach obserwacji, różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, odpowiednio średnia zmiana -20 ml/dzień i -59 ml/dzień, $p = 0,08135$.

W badaniu *STEPS* doustna podaż płynów u chorych leczonych teduglutylidem uległa zmniejszeniu średnio o 26,5 ml/dzień, podczas gdy u pacjentów otrzymujących wyłącznie placebo odnotowano jej zwiększenie wynoszące średnio 227,3 ml/dzień. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, MD = -253,80 (95% CI: -287,61; -219,99) ml/dzień, $p < 0,0001$.

Wynik metaanalizy danych z obu badań wskazuje, że terapia teduglutylidem w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie większymi średnimi zmianami doustnej podaży płynów, WMD = -252,34 (95% CI:

-286,07; -218,62) ml/dzień, $p < 0,0001$ (Wykres 5). Należy jednak zaznaczyć, że wykazany efekt stosowania leku wynikał głównie z dużej rozbieżności średnich zmian pomiędzy grupą interwencji a kontrolną w badaniu STEPS. Fakt ten uzasadniono jako następstwo intensywnego protokołu redukcji ilości podawanych płynów odżywczych w ramach żywienia pozajelitowego w trakcie okresu obserwacji, którą pacjenci w grupie placebo celem zachowania stabilnego nawodnienia i produkcji moczu, musieli rekompensować większym doustnym spożyciem płynów.

Wykres 5. Średnia ważona różnica zmian dobowej podaży płynów po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



1.5.5.6. Dobowa diureza

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące zmian w dobowej diurezie u chorych w badaniach Jeppesen 2011 i STEPS. W przypadku drugiej próby konieczne było odczytanie danych z wykresu, co wiąże się z ograniczoną ich wiarygodnością.

Tabela 23. Średnia zmiana dobowej diurezy; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD) [ml/dzień]; p	N	średnia zmiana (SD) [ml/dzień]; p	
Jeppesen 2011	35	367 (485); $p < 0,05^{\wedge}$	16	116 [§] (bd.)	251* (62,79; 439,21 ^{§§}), $p \leq 0,01$
STEPS	43	151,35 (42,8) [§]	43	32,3 (58,8) [§]	119,05 (97,31; 140,79), $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] średnia zmiana była istotna statystycznie w 4., 8., 12., 16. i 20. tygodniu okresu obserwacji, $p < 0,05$;

[§] dane odczytano z wykresu;

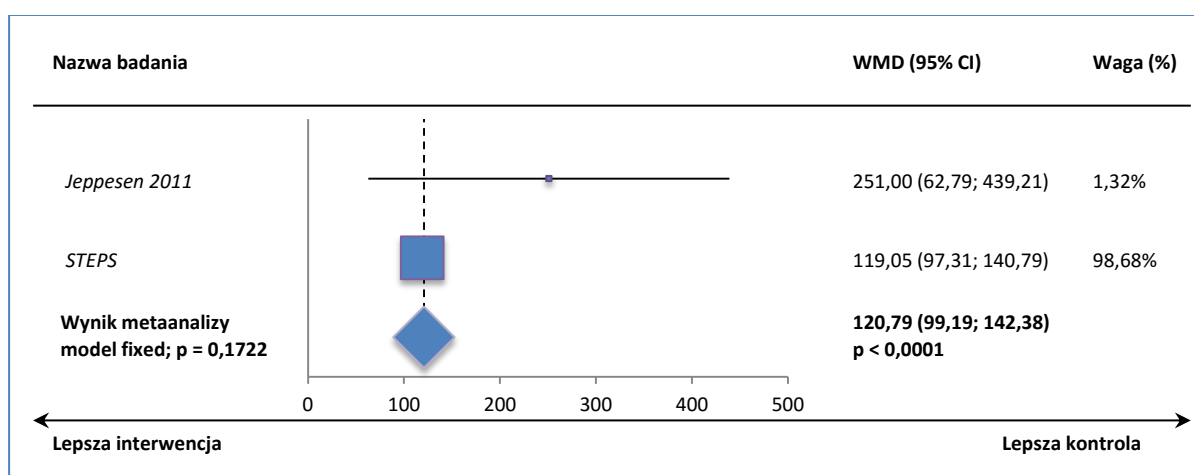
^{§§} obliczono na podstawie wartości $p \leq 0,01$ podanej w badaniu.

W obu badaniach po 24 tygodniach leczenia teduglutyd w porównaniu do placebo powodował istotnie statystycznie większe zwiększenie produkcji moczu w ciągu doby, MD = 251 (95% CI: 62,79;

439,21) ml/dzień, $p \leq 0,01$ (Jeppesen 2011), MD = 119,05 (95% CI: 97,31; 140,79) ml/dzień, $p < 0,0001$ (STEPS).

Obliczona w wyniku metaanalizy (odwrotnych wariancji) danych średnia ważona różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła 120,79 (95% CI: 99,19; 142,38) ml/dzień, wynik był istotny statystycznie $p < 0,0001$, co oznacza, że po 24 tygodniach terapii średnie zwiększenie dobowej produkcji moczu było o około 121 ml większe u pacjentów otrzymujących teduglutyd niż u chorych otrzymujących placebo (Wykres 6).

Wykres 6. Średnia ważona różnica zmian dobowej diurezy po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS (metoda odwrotnych wariancji).



1.5.5.7. Skumulowany wpływ na objętości płynów

W badaniach Jeppesen 2011 i STEPS oceniano zmiany w gospodarce płynami u chorych z zespołem krótkiego jelita i w tym celu posłużono się parametrem skumulowanego wpływu na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*), odzwierciedlającym rzeczywistą redukcję w objętości żywienia pozajelitowego, uwzględniając zmiany podaży doustnej i wielkość diurezy odzwierciedlającą nawodnienie chorego. W obu badaniach rozpatrywany parametr był oceniany jako suma arytmetyczna zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszenia doustnej podaży płynów i zwiększania diurezy (ujemny wynik należy rozumieć jako korzystny klinicznie wpływ leczenia na czynność jelit), z uwagi jednak na różnice w sposobie prezentacji wyników konieczne było ich ujednoczenie (w przypadku próby Jeppesen 2011 przedstawioną średnią różnicę pomiędzy grupami wyrażono jako wartość ujemną, w oparciu o dostępne dane i wykresy prezentujące składowe parametry FCE, z uwzględnieniem przyjętej interpretacji tego parametru). W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące oceny zmian FCE w badaniach Jeppesen 2011 i STEPS.

Tabela 24. Średnia zmiana skumulowanego wpływu objętości płynów (FCE); TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)
	N	średnia zmiana (SD) [l/tydz.]	N	średnia zmiana (SD) [l/tydz.]	
<i>Jeppesen 2011</i>	35	bd. [^]	16	-0,8 (6,2) ^{§^}	-816 ml/dzień (SD: 982) p = 0,03^{§§}
<i>STEPS</i>	39 [#]	-5,4 (6,0)	39 [#]	-1,1 (4,3)	-4,30 l/tydz. (-6,51; -2,09) p = 0,0001*; p < 0,0006

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w każdym z analizowanych punktów czasowych okresu leczenia średnie zmiany wartości FCE (w ml/dzień) w porównaniu do wartości wyjściowej były istotne statystycznie w grupie teduglutylu, $p \leq 0,05$ i nieistotne statystycznie w grupie kontrolnej;

[§] dane przedstawiono w dyskusji wyników badania *STEPS* (publikacja *Jeppesen 2012*);

^{§§} w badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w wartości FCE w 20. tygodniu obserwacji; całkowity okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, autorzy nie przedstawili danych odnośnie tego okresu;

[#] dane przedstawiono w doniesieniu *Jeppesen 2011a*.

W badaniu *STEPS* w 24. tygodniu obserwacji różnica pomiędzy grupami w średniej zmianie wartości parametru FCE wskazywała na korzyść kliniczną związaną z dodaniem teduglutylu do żywienia pozajelitowego w porównaniu do samego żywienia pozajelitowego (i placebo, dodanego celem podwójnego zaślepienia), efekt leku był istotny statystycznie, MD = -4,30 (95% CI: -6,51; -2,09) l/tydz., $p = 0,0001$ (obliczenia własne, potwierdzone przez autorów badania: $p < 0,0006$).

Również w przypadku badania *Jeppesen 2011* wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami pod względem średnich zmian wartości FCE w 20. tygodniu obserwacji w ml/dzień: MD = 816 (SD: 982), $p = 0,03$. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w grupie placebo wartość FCE uległa redukcji średnio o 0,8 l/tydz., co biorąc pod uwagę brak istotnych statystycznie różnic w doustnej podaży płynów i dobowej diurezie, odzwierciedlało wyłącznie zmianę zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe (-0,9 [SD: 1,4] l/tydz.) (publikacja *Jeppesen 2012*); w przypadku grupy teduglutylu dane dotyczące zmiany wartości FCE nie były dostępne.

Z uwagi na różnice w prezentacji tego parametru odstąpiono od metaanalizy danych z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

1.5.5.8. Podaż energii w żywieniu pozajelitowym

W badaniu *Jeppesen 2011* przedstawiono dane na temat zmian energii dostarczanej w ramach żywienia pozajelitowego, które zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Średnia zmiana podaży energii w żywieniu pozajelitowym; TED vs PBO; badanie Jeppesen 2011.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD) [kJ/dzień]; p	N	średnia zmiana (SD) [kJ/dzień]; p	
Jeppesen 2011	35	-912,00 (1333,00); p = 0,001	16	-243,00 (450,00); p = 0,056	-669,00 (-1342,07; 4,07) p = 0,0514

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupach teduglutylu i kontrolnej średnie zmniejszenie podaży energii w żywieniu pozajelitowym wynosiło odpowiednio 912 kJ/dzień i 243 kJ/dzień. Różnica średnich zmian wartości tego parametru pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, p = 0,0514.

1.5.5.9. Zmiana masy ciała

W obu analizowanych badaniach przedstawiono ocenę zmian masy ciała chorych podczas stosowania teduglutylu lub placebo w 24. tygodniu badania. Dane dotyczące tej oceny zawiera poniższa tabela.

Tabela 26. Średnia zmiana masy ciała; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD) [kg]; p	N	średnia zmiana (SD) [kg]; p	
Jeppesen 2011	27	1,20 (2,80); p < 0,05	16	0,20 (3,10); NS	1,00 (-0,80; 2,80) p = 0,2766; p = 0,31 [^]
STEPS	43	1,00 (3,70); p = 0,10	43	-0,60 (2,80); p = 0,20	1,60 (0,21; 2,99) p = 0,0237

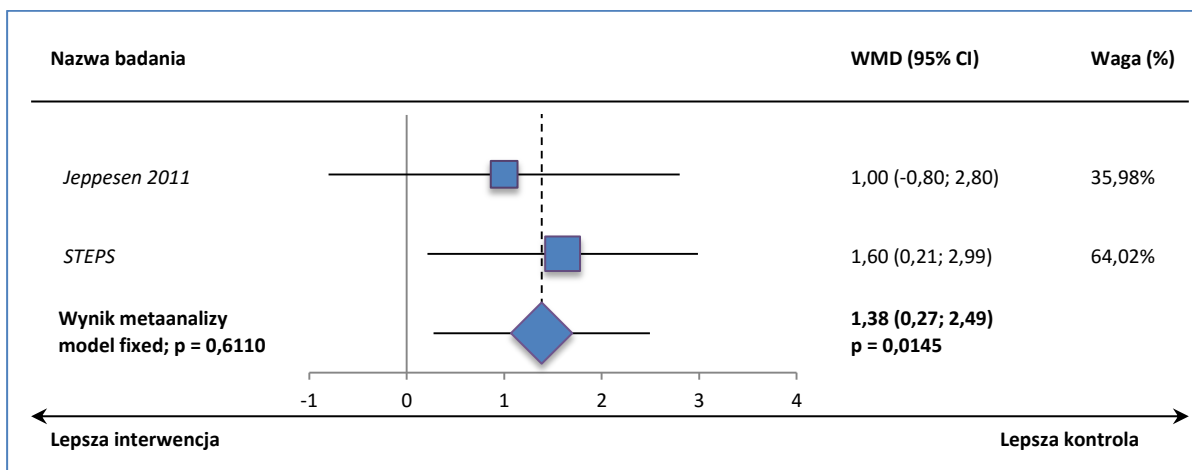
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] analizę statystyczną wykonano z użyciem ogólnego modelu liniowego (wyjściowa masa ciała i zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe jako kowariaty); zaznaczyć należy, że różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść teduglutylu, w 4. tygodniu (p = 0,02), oraz 8. i 16. tygodniu okresu obserwacji (p = 0,03) (Jeppesen 2011).

W próbie Jeppesen 2011 w obu grupach odnotowano zwiększenie masy ciała chorych, średnio o 1,20 i 0,20 kg, odpowiednio w przypadku teduglutylu i placebo, ale różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, p = 0,2766 (podobne wnioskowanie przedstawili autorzy badania, p = 0,31). W badaniu STEPS terapia teduglutylem przyczyniała się do zwiększania masy ciała chorych średnio o 1,0 kg w porównaniu do zmniejszenia masy ciała średnio o 0,60 kg w grupie kontrolnej, różnica zmian pomiędzy grupami była istotna, WMD = 1,60 (95% CI: 0,21; 2,99) kg, p = 0,0237.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań wykazano, że chorzy stosujący teduglutyd w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, uzyskiwali istotnie statystycznie większe zwiększenie masy ciała, WMD = 1,38 (95% CI: 0,27; 2,49), p = 0,0145. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Wykres 7. Średnia ważona różnica zmian masy ciała chorych po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



1.5.5.10. Ocena składu ciała

W badaniu *Jeppesen 2011* przedstawiono ocenę zmian składu ciała, w ramach której analizowano zmiany tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała, oraz zmiany całkowitej zawartości mineralnej kości. Dane dotyczącej tej oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

 Tabela 27. Średnie zmiany składu ciała; TED vs PBO; badanie *Jeppesen 2011*.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Bezwzględna zmiana [kg]						
<i>Jeppesen 2011</i>	tłuszczowa masa ciała	27	-0,34 (2,38)	14	-0,63 (1,88)	0,29 (-1,15; 1,73) p = 0,6924; p = 0,86 [^]
	beztłuszczowa masa ciała	27	0,82 (2,17)	14	-0,52 (1,18)	1,34 (0,11; 2,57) p = 0,0321; p = 0,06[^]
	całkowita zawartość mineralna kości	27	0,009 (0,048)	15	-0,016 (0,05)	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1110; p 0,06 [^]
Procentowa zmiana						
<i>Jeppesen 2011</i>	tłuszczowa masa ciała	27	-1,6% (22,2%)	14	-3,8% (11,0%)	2,20 (-10,20; 14,60) p = 0,7280; p = 1,00 [^]
	beztłuszczowa masa ciała	27	2,0% (5,2%)	14	-1,4% (3,0%)	3,40 (0,44; 6,36) p = 0,0244; p = 0,051[^]
	całkowita zawartość mineralna kości	27	0,4% (2,4%)	15	-0,8% (2,1%)	1,20 (-0,25; 2,65) p = 0,1051; p = 0,09 [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane przedstawiono w publikacji *Jeppesen 2011*.

Po 24 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie średnich zmian tłuszczowej masy ciała i całkowitej zawartości mineralnej kości (bezwzględnych, jak i procentowych). Jedynie średnia zmiana beztłuszczowej masy ciała była istotnie większe w grupie

teduglutylidu w porównaniu do grupy kontrolnej, MD = 1,34 (95% CI: 0,11; 2,57), p = 0,0321 i MD = 3,40 (95% CI: 0,44; 6,36), p = 0,0244, odpowiednio dla porównania zmian bezwzględnych i procentowych (zaznaczyć należy, że analiza statystyczna obu powyższych parametrów, przedstawiona przez autorów badania, była nieistotna statystycznie).

1.5.5.11. Stężenie cytruliny

W badaniu STEPS przedstawiono ocenę zmian stężenia cytruliny (biomarker masy enterocytów – jej większe stężenie oznacza zwiększoną zdolność absorpcyjną jelita) w trakcie okresu obserwacji. Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zmiana stężenia cytruliny w surowicy; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

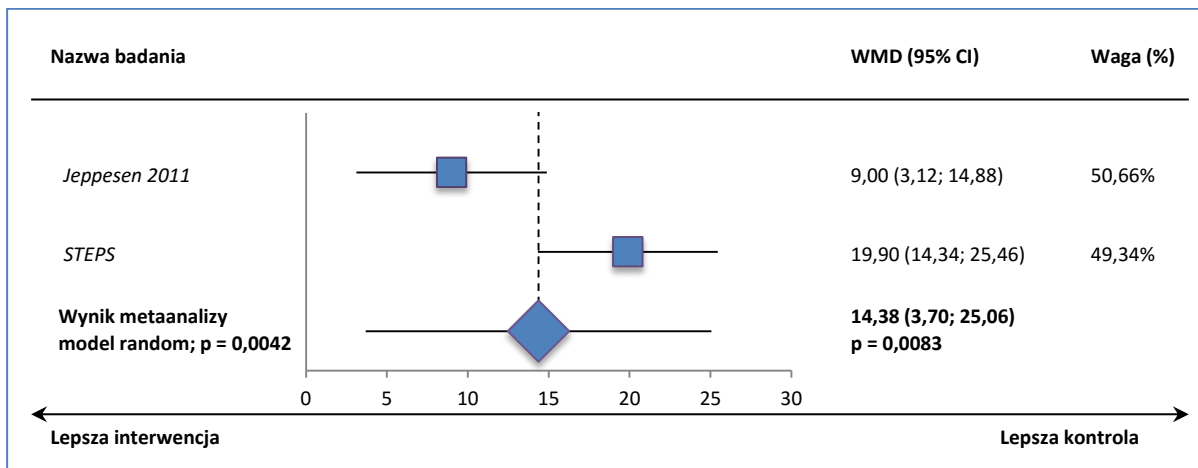
Badanie	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Bezwzględna zmiana [μmol/l]					
Jeppesen 2011	26	10,9 (11,3)	16	1,9 (5,0)	9,00 (3,12; 14,88)* p = 0,0027*; p < 0,0001
STEPS	43	20,6 (17,5)	43	0,7 (6,3)	19,90 (14,34; 25,46)* p < 0,0001*; p ≤ 0,0001
Procentowa zmiana					
Jeppesen 2011	26	66,7% (66,9%)	16	7,9% (20,5%)	58,80 (24,95; 92,65)* p = 0,0007*; p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach (Jeppesen 2011, STEPS) średnie bezwzględne zwiększenie stężenia cytruliny w surowicy było istotnie statystycznie większe w grupach teduglutylidu w porównaniu do grup kontrolnych, odpowiednio MD = 9,00 μmol/l (95% CI: 3,12; 14,88), p = 0,0027 i MD = 19,90 μmol/l (95% CI: 14,34; 25,46), p < 0,0001.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy danych, który potwierdził wnioskowanie płynące z obu powyższych prób klinicznych, WMD = 14,38 μmol/l (95% CI: 3,70; 25,06), p = 0,0083.

Wykres 8. Średnia ważona różnica zmian stężenia cytruliny w surowicy po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



1.5.5.12. Ocena jakości życia

W badaniu STEPS (publikacja Jeppesen 2013) przeprowadzono ocenę jakości życia chorych z zespołem krótkiego jelita z użyciem kwestionariusza dedykowanego dla tej jednostki chorobowej – SBS-QoL (ang. *short bowel syndrome quality of life*). W ocenie uwzględniono chorych poddanych randomizacji, kończących badanie bez poważnego naruszenia protokołu, z wyjściową wartością kwestionariusza SBS-QoL > 18,4 punktu (wartość wyznaczająca minimalną istotną klinicznie różnicę) i dostępnymi danymi dotyczącymi tego kwestionariusza z 20. lub 24. tygodnia obserwacji (populacja *per-protocol*).

W głównej analizie autorzy badania wykazali, iż zależność pomiędzy grupą terapii (teduglutyd lub placebo) i zmniejszeniem zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe, stanowiła czynnik istotny statystycznie wpływający na zmniejszenie ogólnego wyniku kwestionariusza SBS-QoL, $p = 0,0290$ (efekt wynikał prawdopodobnie z istotnej dodatniej korelacji pomiędzy zmniejszeniem zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe a zmniejszeniem wyniku SBS-QoL, $p = 0,0194$; nie odnotowano natomiast znamiennej korelacji w przypadku uwzględniania w analizie wyłącznie rodzaju terapii, $p = 0,9127$). Ponadto na zmniejszenie ogólnego wyniku rozpatrywanego kwestionariusza istotny statystyczny wpływ wykazywało wyjściowe zapotrzebowanie chorych na żywienie pozajelitowe, $p = 0,0009$.

Rozpatrywany punkt końcowy oceniano także w próbie Jeppesen 2011, jednak poza informacją o braku różnic we wpływie stosowanych schematów leczenia na jakość życia chorych (według kwestionariuszy SF-36, EQ-5D i IBDQ), nie przedstawiono żadnych danych liczbowych na ten temat.

1.5.5.12.1. Zmiana wyniku kwestionariusza SBS-QoL

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące mediany zmian ogólnego wyniku kwestionariusza SBS-QoL w populacji ogółem badania *STEPS*, oraz dwóch podskal obejmujących określone części tego kwestionariusza. Dodatkowo przedstawiono ocenę zmian wyniku SBS-QoL w podgrupach chorych.

Tabela 29. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem według kwestionariusza SBS-QoL; TED vs PBO; badanie *STEPS* (Jeppesen 2013).

Badanie	Kwestionariusz SBS-QoL	Interwencja		Kontrola		Różnica mediany zmian między grupami; p
		N	mediana zmian; p	N	mediana zmian; p	
Populacja ogółem						
	wynik ogółem	35	-5,9; p = 0,0038	35	-1,7; p = 0,3168	-4,2*; p = 0,2286
	podskala 1 [#]	35	-6,1; p = 0,0109	35	-1,5; p = 0,2824	-4,6*; p = 0,3124
	podskala 2 ^{##}	35	-2,1; p = 0,0225	35	-1,4; p = 0,3168	-0,7; p = 0,2620
<i>STEPS</i> (Jeppesen 2013)	Wynik ogółem SBS-QoL – analiza w podgrupach					
	chorzy z ciągłością jelita	bd.	-10,6; bd.	bd.	-3,6; bd.	-7,0*; bd.
	chorzy bez ciągłości jelita	bd.	-5,3; bd.	bd.	-1,0; bd.	-4,3*; bd.
	chorzy bez stomii	bd.	-12,1; bd.	bd.	-8,6; bd.	-3,5*; bd.
	chorzy ze stomią	bd.	-5,0; bd.	bd.	2,3; bd.	-2,7*; bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

podskala obejmująca ocenę: ogólnego dobrostanu (ang. *well-being*), codziennej aktywności, aktywności zawodowej/możliwości wykonywania pracy, sposobu spędzania wolnego czasu, kontaktów społecznych, poziomu energii życiowej, zdrowia fizycznego, ruchliwości, czynności związanych z samoopieką, życia emocjonalnego, snu oraz zmęczenia/ostabienia;

podskala obejmująca ocenę: bólu, diety i nawyków związanych z piciem (ang. *drinking habits*), zaburzeń układu pokarmowego, biegunki/iłości wydalanego stolca, zaburzeń mięśniowych/szkieletowych, innych objawów/dyskomfortu.

W grupie teduglutylidu w 24. tygodniu obserwacji mediana zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza SBS-QoL wyniosła -5,9 punktu, wynik był istotny statystycznie, $p = 0,0038$ i świadczył o poprawie jakości życia chorych z ZKJ. W grupie kontrolnej mediana zmiany wyniku analizowanego kwestionariusza była liczbowo mniejsza (-1,7 punktu) i nieistotna statystycznie, $p = 0,3168$. Różnica mediany zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, $p = 0,2286$. Podobne wnioskowanie przedstawiono w przypadku oceny zmian wyniku obu podskal kwestionariusza SBS-QoL. Zaznaczono przy tym, że żadna z odnotowanych zmian (w obrębie grup) nie była uznana za istotną klinicznie.

We wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych mediana zmian ogólnego wyniku SBS-QoL była większa w grupie teduglutylidu niż w grupie kontrolnej, jednak w publikacji *Jeppesen 2013* nie przedstawiono analizy statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Ponadto u chorych otrzymujących teduglutyd odnotowano istotną statystycznie poprawę mediany wyniku 9 z 17 części kwestionariusza SBS-QoL, $p < 0,05$, podczas gdy u chorych w grupie placebo istotną zmianę odnotowano jedynie w przypadku części dotyczącej oceny nasilenia biegunki/ilości wydalanego stolca, $p = 0,001$. W żadnym z porównań różnice mediany zmian pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 30).

Tabela 30. Mediana zmian wyników poszczególnych części kwestionariusza SBS-QoL; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).

Badanie	Część kwestionariusza SBS-QoL [^]	Interwencja		Kontrola		Różnica mediany zmian między grupami
		N	mediana zmian; p	N	mediana zmian; p	
STEPS (Jeppesen 2013)	biegunka/ilość wydalanego stolca	35	-1,40; p = 0,001	35	-0,70; p = 0,001	-0,70*; NS
	zaburzenia układu pokarmowego	35	-1,20; p = 0,006	35	0,00; p = 0,833	-1,20*; NS
	sen	35	-0,90; p = 0,003	35	0,00; p = 0,527	-0,90*; NS
	sposób spędzania wolnego czasu	35	-0,90; p = 0,024	35	0,00; p = 0,972	-0,90*; NS
	codzienna aktywność	35	-0,90; p = 0,007	35	-0,30; p = 0,157	-0,60*; NS
	poziom energii	35	-0,90; p = 0,051	35	0,10; p = 0,476	-0,80*; NS
	zaburzenia mięśniowe/szkieletowe	35	-0,60; p = 0,002	35	-0,10; p = 0,445	-0,50*; NS
	kontakty społeczne	35	-0,50; p = 0,017	35	-0,10; p = 0,469	-0,40*; NS
	zdrowie fizyczne	35	-0,40; p = 0,020	35	-0,40; p = 0,325	0,00*; NS
	dieta, zwyczaje żywieniowe i związane z piciem	35	-0,40; p = 0,212	35	0,00; p = 0,630	-0,40*; NS
	życie emocjonalne	35	-0,40; p = 0,153	35	-0,20; p = 0,414	-0,20*; NS
	aktywność zawodowa/możliwość wykonywania pracy	35	-0,40; p = 0,223	35	-0,20; p = 0,132	-0,20*; NS
	zmęczenie/osłabienie	35	-0,30; p = 0,033	35	-0,40; p = 0,647	0,10*; NS
	ogólny dobrostan	35	-0,20; p = 0,052	35	-0,10; p = 0,388	-0,10*; NS
	ruchliwość i czynności związane z samoopieką	35	-0,20; p = 0,271	35	-0,10; p = 0,528	-0,10*; NS
	inne objawy/dyskomfort	35	-0,20; p = 0,511	35	0,10; p = 0,657	-0,10*; NS
	ból	35	0,00; p = 0,920	35	0,00; p = 0,546	0,00*; NS

[^] oceniająca określony aspekt jakości życia u chorych z ZKJ;

NS nieistotne statystycznie.

1.5.5.12.2. Odpowiedź na leczenie według SBS-QoL

W publikacji *Jeppesen 2013* odpowiedź na leczenie na podstawie kwestionariusza SBS-QoL stwierdzano u chorych ze zmianą ogólnego wyniku tego kwestionariusza wynoszącą co najmniej 18,4 punktu (najmniejsza zamiana uznana za istotną klinicznie) w 24. tygodniu obserwacji. Dane dotyczące tak zdefiniowanej odpowiedzi zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
STEPS (Jeppesen 2013)	35	11 (31,4%)	35	11 (31,4%)	1,00 (0,50; 2,00) p = 1,0000	0,00 (-0,22; 0,22) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W 24. tygodniu obserwacji odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL odnotowano u 11 (31,4%) chorych w grupie teduglutylidu i u 11 (31,4%) w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, p = 1,000.

1.5.5.12.3. SBS-QoL – zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) związanych z układem pokarmowym w podgrupach chorych z lub bez odpowiedzi na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL, jak i u pacjentów z długością jelita cienkiego < 100 cm lub ≥ 100 cm.

Tabela 32. Częstość występowania AEs związanych z układem pokarmowym w zależności od odpowiedzi na leczenie wg SBS-QoL i długości jelita cienkiego; populacja oceny jakości życia; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź na leczenie wg SBS-QoL						
wzdęcia brzucha	11	1 (9,1%)	11	0 (0,0%)	3,00 (0,14; 66,53) p = 0,4872	0,09 (-0,13; 0,31) p = 0,4151
ból brzucha	11	1 (9,1%)	11	1 (9,1%)	1,00 (0,07; 14,05) p = 1,0000	0,00 (-0,24; 0,24) p = 1,0000
nudności	11	1 (9,1%)	11	2 (18,2%)	0,50 (0,05; 4,75) p = 0,5460	-0,09 (-0,38; 0,19) p = 0,5308

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
powikłania stomii	11	1 (9,1%)	11	0 (0,0%)	3,00 (0,14; 66,53) p = 0,4872	0,09 (-0,13; 0,31) p = 0,4151
ogółem	11	4 (36,4%)	11	3 (27,3%)	1,33 (0,39; 4,62) p = 0,6498	0,09 (-0,30; 0,48) p = 0,6456
Brak odpowiedzi na leczenie wg SBS-QoL						
wzdęcia brzucha	24	4 (16,7%)	24	1 (4,2%)	4,00 (0,48; 33,22) p = 0,1993	0,13 (-0,04; 0,29) p = 0,1476
ból brzucha	24	8 (33,3%)	24	7 (29,2%)	1,14 (0,49; 2,65) p = 0,7559	0,04 (-0,22; 0,30) p = 0,7553
nudności	24	6 (25,0%)	24	4 (16,7%)	1,50 (0,48; 4,65) p = 0,4825	0,08 (-0,15; 0,31) p = 0,4749
powikłania stomii	24	6 (25,0%)	24	1 (4,2%)	6,00 (0,78; 46,14) p = 0,0852	0,21 (0,02; 0,40) p = 0,0323
ogółem	24	11 (45,8%)	24	10 (41,7%)	1,10 (0,58; 2,09) p = 0,7714	0,04 (-0,24; 0,32) p = 0,7709
Długość jelita cienkiego < 100 cm						
wzdęcia brzucha	26	2 (7,7%)	24	1 (4,2%)	1,85 (0,18; 19,08) p = 0,6069	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5948
ból brzucha	26	4 (15,4%)	24	5 (20,8%)	0,74 (0,22; 2,43) p = 0,6181	-0,05 (-0,27; 0,16) p = 0,6171
nudności	26	3 (11,5%)	24	6 (25,0%)	0,46 (0,13; 1,64) p = 0,2328	-0,13 (-0,35; 0,08) p = 0,2141
powikłania stomii	26	1 (3,8%)	24	1 (4,2%)	0,92 (0,06; 13,95) p = 0,9539	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9540
ogółem	26	7 (26,9%)	24	10 (41,7%)	0,65 (0,29; 1,42) p = 0,2790	-0,15 (-0,41; 0,11) p = 0,2677
Długość jelita cienkiego ≥ 100 cm						
wzdęcia brzucha	7	2 (28,6%)	8	0 (0,0%)	5,63 (0,31; 100,52) p = 0,2403	0,29 (-0,07; 0,64) p = 0,1140
ból brzucha	7	4 (57,1%)	8	2 (25,0%)	2,29 (0,59; 8,91) p = 0,2338	0,32 (-0,15; 0,80) p = 0,1836
nudności	7	4 (57,1%)	8	0 (0,0%)	10,13 (0,64; 160,32) p = 0,1005	0,57 (0,20; 0,95) p = 0,0028
powikłania stomii	7	5 (71,4%)	8	0 (0,0%)	12,38 (0,80; 190,49) p = 0,0713	0,71 (0,36; 1,07) p = 0,0001
ogółem	7	7 (100,0%)	8	2 (25,0%)	3,38 (1,16; 9,83) NNH = 2 (1; 3) p = 0,0257	0,75 (0,41; 1,09) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości porównań w wyróżnionych podgrupach chorych częstość występowania rozpatrywanych AEs związanych z układem pokarmowym była zbliżona w grupach teduglutylidu i kontrolnej. Wyjątek stanowią pacjenci z długością jelita cienkiego ≥ 100 cm, u których ogółem AEs tego typu były obserwowane istotnie statystycznie częściej w przypadku stosowania teduglutylidu w porównaniu do

placebo, odpowiednio 100% vs 25%, RR = 3,38 (95% CI: 1,16; 9,83), NNH = 2 (95% CI: 1; 3), p = 0,0257 (chorzy we wspomnianej podgrupie wykazywali największą częstość występowania poszczególnych AEs związanych z układem pokarmowym).

Ponadto w publikacji *Jeppesen 2013* zaznaczono, że ogółem chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie według SBS-QoL rzadziej raportowali zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym, niż pacjenci nieuzyskujący tej odpowiedzi, niezależnie do tego czy stosowali teduglutyd (odpowiednio 36,4% vs 45,8%), czy otrzymywali placebo (27,3% vs 41,7%).

1.5.5.13. Ocena skuteczności klinicznej teduglutylidu na podstawie wydłużonych faz badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*

1.5.5.13.1. Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące pacjentów obserwowanych w trakcie wydłużonych faz badań *Jeppesen 2011* i *STEPS* – odpowiednio *O’Keefe 2013* i *STEPS-2*, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie tj. u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o $\geq 20\%$.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie teduglutylidem w wydłużonych fazach badań *Jeppesen 2011* (*O’Keefe 2013*) i *STEPS* (*STEPS-2*).

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Odpowiedź na leczenie, n (%)
	Chorzy kończący badanie <i>Jeppesen 2011</i> i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
<i>O’Keefe 2013</i> ^{^^}	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	17* ⁵ (68%)
	PBO/TED ⁵⁵	6	7 mies.	7 mies.	5 (83%*)
	Chorzy kończący wydłużoną fazę <i>O’Keefe 2013</i>				
	TED/TED	20	7 mies.	12 mies.	17 (85%*)
	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej <i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2013</i>⁸)				
<i>STEPS-2</i> ^e	TED/TED	34	12 mies. ^e	≥ 12 mies.	30 (88%*)
	PBO/TED	34	12 mies. ^e	12 mies.	16 (47%*)
	NT/TED	6	12 mies. ^e	12 mies.	4 (67%*)
	łącznie	74	12 mies. ^e	≥ 12 mies.	50 (68%)
	Populacja ogółem (<i>Schwartz 2016</i>)				
	TED/TED	37	24 mies.	≤ 30 mies.	33 (89%)
	PBO/TED	39	24 mies.	≤ 24 mies.	18 (46%)
	NT/TED	12	24 mies.	≤ 24 mies.	6 (50%)

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Odpowiedź na leczenie, n (%)
	łącznie	88	24 mies.	≤ 24-30 mies.	57 (65%)*
Chorzy kończący wydłużoną fazę STEPS-2 (Schwartz 2016[#])					
	TED/TED	30	24 mies.	30 mies.	28 ^{##} (93%)
	PBO/TED	29	24 mies.	24 mies.	16 (55%)
	NT/TED	6	24 mies.	24 mies.	4 (67%)
	łącznie	65	24 mies.	24-30 mies.	48 (74%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

^{^^} dane dotyczą okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia TED w fazie z randomizacją;

[§] w tym 12 chorych z odpowiedzią odnotowaną na końcu badania *Jeppesen 2011*, u których odpowiedź na leczenie utrzymała się w 52. tygodniu fazy wydłużonej *O'Keefe 2013*;

^{§§} dane przedstawiono w doniesieniu *Gilroy 2010*;

[&] plakat dostarczony przez Zamawiającego;

[£] dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu *STEPS-2* dla podgrupy PBO/TED i NT/TED;

[€] data odcięcia danych: 31 maja 2012 r.;

[#] dane przedstawiono również na plakacie *Jeppesen 2014a*, dostarczonym przez Zamawiającego;

^{##} w tym 21/22 chorych z odpowiedzią na leczenie odnotowaną w fazie z randomizacją badania *STEPS*, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w fazie wydłużonej; u 1 chorego odpowiedź z fazy z randomizacją nie została zachowana na końcu wydłużonej fazy.

Spośród chorych przyjmujących teduglutyd, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres obserwacji w próbie *Jeppesen 2011* i kontynuowali przyjmowanie leku w trwającej 28 tygodni fazie wydłużonej (podgrupa TED/TED) odpowiedź na leczenie odnotowano u 17 (68%) pacjentów. Na końcu wydłużonej fazy badania *Jeppesen 2011* odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 12 (75%) chorych, spośród 16 pacjentów z odpowiedzią odnotowaną na końcu etapu z randomizacją.

W podgrupie chorych otrzymujących teduglutyd przez 12 miesięcy w badaniu *STEPS-2* (wydłużona faza badania *STEPS*), odpowiedź na leczenie odnotowano u 88% pacjentów leczonych wcześniej teduglutydem w próbie *STEPS* (podgrupa TED/TED) oraz odpowiednio u 47% i 67% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w próbie *STEPS* (podgrupa PBO/TED) lub którzy nie byli poddani randomizacji i nie otrzymywali leczenia (podgrupa NT/TED) (*Schwartz 2013*).

W populacji ogółem badania *STEPS-2* najwyższą częstość występowania odpowiedzi na leczenie odnotowano wśród chorych z najdłuższą ekspozycją na teduglutyd tj. w podgrupie TED/TED, która otrzymywała leczenie przez ≤ 30 miesięcy (89%). W podgrupie tej zauważalny jest również wzrost częstości uzyskiwania odpowiedzi wraz z wydłużeniem się okresu terapii. W podgrupach chorych otrzymujących wcześniej placebo lub nieotrzymujących leczenia około połowa chorych osiągnęła odpowiedź na leczenie (odpowiednio 46% w podgrupie PBO/TED i 50% w podgrupie NT/TED) w okresie obserwacji do ≤ 24 miesięcy.

Uwzględniając wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli pełen okres obserwacji w próbie *STEPS-2* odnotowano podobną tendencję – odpowiedź na leczenie uzyskało 93% pacjentów kontynuujących stosowanie teduglutylu z fazy z randomizacją (podgrupa TED/TED leczona przez okres pełnych 30 miesięcy [120 tygodni], tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego), oraz 55% chorych z podgrupy PBO/TED i 67% chorych z podgrupy NT/TED, którzy otrzymywali lek przez krótszy okres 24 miesięcy (96 tygodni). Łącznie wśród wszystkich chorych otrzymujących teduglutyd, którzy ukończyli pełen okres obserwacji w próbie *STEPS-2*, odpowiedź na leczenie uzyskało 74% pacjentów.

Spośród 22 chorych z odpowiedzią na leczenie teduglutylidem odnotowaną w fazie z randomizacją badania *STEPS*, u 95% (21/22) odpowiedź ta utrzymała się w trakcie dodatkowych 24 miesięcy stosowania teduglutylu (w *STEPS-2*). Ponadto w wydłużonej fazie *STEPS-2* w podgrupie TED/TED odpowiedź na leczenie uzyskano dodatkowo u 7 chorych.

1.5.5.13.2. Uzyskanie autonomii pokarmowej

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące pacjentów, którzy uzyskali autonomię pokarmową (u których nastąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o 100%) w wydłużonym okresie obserwacji do badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową w trakcie leczenia teduglutylidem w wydłużonych fazach badań *Jeppesen 2011* (O’Keefe 2013) i *STEPS* (*STEPS-2*).

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Uzyskanie autonomii pokarmowej, n (%)
O’Keefe 2013 ^{^^}	Chorzy kończący badanie <i>Jeppesen 2011</i> i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	3 ^e (12%*)
<i>STEPS-2</i> [€]	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej <i>STEPS-2</i> (Schwartz 2013^{&})				
	łącznie	88	12 mies. [#]	≥ 12 mies.	12 ^{###} (14%)
	Chorzy kończący wydłużoną fazę <i>STEPS-2</i> (Schwartz 2016)				
	TED/TED	30	24 mies.	30 mies.	10 (33%)
	PBO/TED	29	24 mies.	24 mies.	2 (7%)
	NT/TED	6	24 mies.	24 mies.	1 (17%)
	łącznie	65*	24 mies.	24-30 mies.	13 ⁺⁺ (20%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

^{^^} dane dotyczą okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia TED w fazie z randomizacją;

[€] chorzy otrzymywali wyjściowo 5,4 l/dzień, 3,5 l/dzień i 12,0 l/dzień ŻP; okres stosowania ŻP wynosił u nich 25, 2 i 6,5 lat;

[&] plakat dostarczony przez Zamawiającego;

- # data odcięcia danych: 16 października 2012 r.;
- ## uzyskanie autonomii pokarmowej nastąpiło najwcześniej po 28-tygodniach stosowania teduglutylu, a najpóźniej po 114 tygodniach terapii;
- £ dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu STEPS-2 dla podgrupy PBO/TED i NT/TED;
- + dane przedstawiono również na plakacie Jeppesen 2014a, dostarczonym przez Zamawiającego;
- †† uzyskanie autonomii pokarmowej nastąpiło po 28-127 tygodniach leczenia teduglutylidem (najdłuższy okres stosowania ŻP wynosił 15,5 lat u pacjentki z wyjściowym zapotrzebowaniem na mieszaninę odżywczą wynoszącym 13,4 l/tydz., która otrzymywała lek przez 115 tygodni).

Spośród chorych leczonych teduglutylidem, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej, czyli pacjentów u których terapia teduglutylidem trwała łącznie 12 miesięcy, osiągnięcie autonomii pokarmowej obserwowano u 3/25 (12%) pacjentów w porównaniu z 2/35 (5,7%) chorymi uzyskującymi autonomię w trakcie 24 tygodni leczenia teduglutylidem w badaniu *Jeppesen 2011*.

Uzyskanie autonomii pokarmowej odnotowano u 12/88 (14%) chorych, którzy otrzymywali leczenie teduglutylidem łącznie przez ≥ 12 miesięcy w ramach prób *STEPS* i *STEPS-2*. Z kolei wśród chorych, którzy ukończyli badanie *STEPS-2*, a więc otrzymywali leczenie przez łączny okres 24-30 miesięcy, autonomię pokarmową osiągnęło 13/65 (20%) chorych z wszystkich wyróżnionych podgrup.

Uwzględniając wyłącznie chorych z podgrupy TED/TED, którzy ukończyli próbę *STEPS-2* i otrzymywali teduglutylid przez 30 miesięcy (120 tygodni, okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) autonomię pokarmową odnotowano u 10/30 (33%) chorych, przy czym w krótszym okresie (do 24 tygodni) w próbie *STEPS* żaden z pacjentów leczonych teduglutylidem nie osiągnął 100% zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe.

1.5.5.13.3. Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu

Zarówno w trakcie wydłużonej fazy do badania *Jeppesen 2011*, jak i do próby *STEPS*, odnotowano zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu. Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby dni w tygodniu z żywieniem pozajelitowym w trakcie leczenia teduglutylidem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP w ciągu tygodnia, n (%)		
					≥ 1 d.	≥ 2 d.	≥ 3 d.
O'Keefe 2013 ^{^^}	Chorzy kończący badanie Jeppesen 2011 i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej						
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	17* (68%)	bd.	bd.

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP w ciągu tygodnia, n (%)			
					o ≥ 1 d.	o ≥ 2 d.	o ≥ 3 d.	
Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej STEPS-2 (Schwartz 2013^{&})								
STEPS-2 [£]	TED/TED	34	12 mies. [#]	≥ 12 mies.	23 (68%)	bd.	bd.	
	PBO/TED	34	12 mies. [#]	12 mies.	12 (35%)	bd.	bd.	
	NT/TED	6	12 mies. [#]	12 mies.	3 (50%)	bd.	bd.	
	łącznie	74*	12 mies. [#]	≥ 12 mies.	38 (51%)	bd.	bd.	
	Chorzy kończący wydłużoną fazę STEPS-2 (Schwartz 2016^{##})							
	TED/TED	30	24 mies.	30 mies.	21 (70%) [‡]	8 (27%)* ^{‡‡}	8 (27%) [†]	
	PBO/TED	29	24 mies.	24 mies.	14 (48%) [‡]	5 (17%)* ^{‡‡}	3 (10%) [†]	
	NT/TED	6	24 mies.	24 mies.	3 (50%) [‡]	1 (17%)* ^{‡‡}	1 (17%) [†]	
łącznie	65*	24 mies.	24-30 mies.	38 (58%)*	14 (22%)*	12 (18%)*		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

^{^^} dane dotyczą okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia TED w fazie z randomizacją;

[&] plakat dostarczony przez Zamawiającego;

[£] dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu STEPS-2 dla podgrupy PBO/TED i NT/TED;

[#] data odcięcia danych: 31 maja 2012 r.;

^{##} dane przedstawiono również na plakacie Jeppesen 2014a, dostarczonym przez Zamawiającego;

[‡] w tym chorzy ze zmniejszeniem liczby dni z ŻP w tygodniu o 1 dzień, 2 dni, 3 do 6 dni, oraz chorzy uzyskujący autonomię pokarmową (odpowiednio n = 10 w podgrupie TED/TED, n = 2 w podgrupie PBO/TED i n = 1 w podgrupie NT/TED);

^{‡‡} w tym chorzy uzyskujący zmniejszenie liczby dni z ŻP w tygodniu o 2 dni lub o 3-6 dni;

[†] w tym chorzy uzyskujący zmniejszenie liczby dni z ŻP w tygodniu o 3-6 dni.

Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* odnotowali, że wśród chorych, którzy zakończyli 52 tygodniowy okres leczenia teduglutydem w wydłużonej fazie badania *Jeppesen 2011* zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o co najmniej 1 dzień nastąpiło u 17 (68%) pacjentów. W próbie *Jeppesen 2011* nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego, a więc niemożliwa jest ocena zmian analizowanego punktu końcowego wraz z wydłużeniem okresu terapii.

Z kolei wśród pacjentów z ZKJ, którzy ukończyli pełen okres terapii teduglutydem w badaniu STEPS-2 (24-30 miesięcy) zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o co najmniej 1 dzień raportowano u 38/65 (58%) chorych z wszystkich podgrup leczonych teduglutydem (w tym chorzy uzyskujący autonomię pokarmową). Porównując otrzymywane wyniki z danymi dla chorych otrzymujących teduglutyd przez ≥ 12 miesięcy (51%; 38/74) należy zauważyć, że odsetek ten wzrósł w trakcie dodatkowych miesięcy leczenia.

Spośród chorych leczonych teduglutydem zarówno w trakcie badania STEPS, jak i jego wydłużonej fazie STEPS-2 (30 miesięcy [120 tygodni]; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach

proponowanego programu lekowego) zmniejszenie dni w tygodniu wymagających podawania mieszanin żywieniowych o co najmniej jeden dzień obserwowano u 70% pacjentów, podczas gdy biorąc pod uwagę tylko pierwsze 24 tygodnie terapii (obserwacja w próbie STEPS) odsetek ten wynosił 53,8%.

W podgrupach chorych otrzymujących wcześniej placebo lub niepoddanych randomizacji w próbie STEPS, około połowa pacjentów uzyskała zmniejszenie dni w tygodniu wymagających podawania mieszanin żywieniowych o co najmniej jeden (odpowiednio 48% w podgrupie PBO/TED i 50% w podgrupie NT/TED) w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące.

1.5.5.13.4. Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe

Autorzy obu wydłużonych faz badań RCT przedstawili ocenę zmian w tygodniowym zapotrzebowaniu chorych na żywienie pozajelitowe (wyrażonym jako objętość podawanej im mieszaniny odżywczej i procentowe zmiany analizowanego parametru). Dane dotyczące tej oceny zawiera poniższa tabela.

Tabela 36. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Średnia zmiana zapotrzebowania na ŻP (SD) [procentowa zmiana] [l/tydz.]
O'Keefe 2013 ^{^^}	Chorzy kończący badanie Jeppesen 2011 i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	-4,9 (bd.) [-52%]
STEPS-2 [£]	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej STEPS-2 (Schwartz 2013)				
	łącznie	34	12 mies. [#]	≥ 12 mies.	-5,2 (bd.)
	Populacja ogółem (Schwartz 2016)				
	TED/TED	36	24 mies.	≤ 30 mies.	-6,8 (4,9) [-59%]
	PBO/TED	36	24 mies.	≤ 24 mies.	-2,9 (3,9) [-25%]
	NT/TED	10	24 mies.	≤ 24 mies.	-3,3 (3,7) [-19%]
	Chorzy kończący wydłużoną fazę STEPS-2 (Schwartz 2016)				
	TED/TED	30	24 mies.	30 mies.	-7,6 (4,9) [-66%]
PBO/TED	29	24 mies.	24 mies.	-3,1 (3,9) [-28%]	
	NT/TED	6	24 mies.	24 mies.	-4,0 (2,9) [-39%]

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

^{^^} dane dotyczą okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia TED w fazie z randomizacją;

[#] data odcięcia danych: 30 czerwca 2011 r.;

[£] dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu STEPS-2 dla podgrupy PBO/TED i NT/TED.

Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* odnotowali zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe. Wśród chorych, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej zmniejszenie to wyniosło -4,9 l/tydzień, a więc wartość ta w okresie 7 miesięcy uległa redukcji o 52% w odniesieniu do wartości wyjściowej.

Analizując zmiany tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w całej populacji badania *STEPS-2* należy zauważyć, że największą średnią zmianę obserwowano wśród chorych z najdłuższą ekspozycją na teduglutyd tj. w podgrupie TED/TED, która otrzymywała leczenie przez okres ≤ 30 miesięcy: -6,8 (SD: 4,9) l/tydzień (59% zmniejszenie) w odniesieniu do wartości wyjściowej. W podgrupach chorych otrzymujących wcześniej placebo lub nieotrzymujących leczenia również odnotowano zmniejszenie średniego zapotrzebowania na mieszanki żywieniowe odpowiednio o -2,9 (SD: 3,9) l/tydzień (25% zmniejszenie) w podgrupie PBO/TED i -3,3 (SD: 3,7) l/tydzień (19% zmniejszenie) w podgrupie NT/TED w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące.

Uwzględniając wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli pełen okres obserwacji w próbie *STEPS-2* odnotowano podobną tendencję. Wśród chorych z grupy TED/TED, którzy otrzymywali teduglutyd przez 30 miesięcy (120 tygodni; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) średnia zmiana objętości przyjmowanych tygodniowo mieszanin żywieniowych uległa zmniejszeniu o -7,6 (SD: 4,9) l/tydzień (66% zmniejszenie) w porównaniu z wartością wyjściową. Porównując ten wynik z analizą przeprowadzoną wśród chorych przyjmujących teduglutyd w badaniu RCT *STEPS* należy zauważyć, że wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii objętość przyjmowanych mieszanin żywieniowych uległa dalszej redukcji – po 24 tygodniach leczenia uległa ona zmniejszeniu o -4,4 (SD: 3,80) l/tydzień (zmniejszenie o 32%) w porównaniu do wartości wyjściowej. Wśród chorych przyjmujących teduglutyd przez okres 24 miesięcy zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wyniosło -3,1 l/tydzień (-28%) i -4,0 l/tydzień (-39%), odpowiednio dla podgrup PBO/TED i NT/TED.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Jeppesen 2014* przedstawiono dane na temat zmniejszenia tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w podgrupach chorych z próby *STEPS-2* otrzymujących teduglutyd przez ≥ 24 miesiące, wyróżnionych ze względu na wiek lub zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego. Dane te zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 37. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe w trakcie leczenia teduglutylidem w wydłużonej fazie badania STEPS (STEPS-2) – podgrupy chorych wyróżnione ze względu na wiek.

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Średnia procentowa zmiana zapotrzebowania na ŻP
Chorzy otrzymujący leczenie przez ≥ 24 miesiące (Jeppesen 2014)					
STEPS-2 [£]	< 45 lat	bd.	24 mies.	≥ 24 mies.	-61%
	45-64 lat	bd.	24 mies.	≥ 24 mies.	-65%
	≥ 65 lat	bd.	24 mies.	≥ 24 mies.	-76%

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

[£] dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu STEPS-2 dla podgrupy PBO/TED i NT/TED.

Tabela 38. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe w trakcie leczenia teduglutylidem w wydłużonej fazie badania STEPS (STEPS-2) – podgrupy chorych wyróżnione ze względu na zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego.

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Średnia procentowa zmiana zapotrzebowania na ŻP
Chorzy otrzymujący leczenie przez ≥ 24 miesiące (Jeppesen 2014)					
STEPS-2 [£]	zachowana ciągłość przewodu pokarmowego	bd.	24 mies.	≥ 24 mies.	-70%
	brak zachowanej ciągłości przewodu pokarmowego	bd.	24 mies.	≥ 24 mies.	-57%

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

[£] dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu STEPS-2 dla podgrupy PBO/TED i NT/TED.

Wśród chorych w wieku < 45 lat obserwowano średnie zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego przyjmowanego tygodniowo o 61%, podczas u chorych starszych, odpowiednio w wieku 45-64 lat i ≥ 65 lat spadek ten wyniósł 65% i 76%. Średnia procentowa zmiana tygodniowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe wśród pacjentów z zachowaną ciągłością przewodu pokarmowego wyniosła -70%, podczas gdy u chorych z przerwana ciągłością przewodu pokarmowego -57%.

Ocena zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe po zakończeniu leczenia teduglutylidem w badaniu O'Keefe 2013

Autorzy próby O'Keefe 2013 podali, że po 4 tygodniach od zakończenia leczenia teduglutylidem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie wydłużonej fazy badania Jeppesen 2011 u chorych wzrosła objętość stosowanej mieszanki odżywczej – wyniosła ona 5,5 (SD: 4,4) l/tydzień w porównaniu 4,0 (SD: 3,4) l/tydzień odnotowywanych w momencie zakończenia fazy wydłużonej.

1.5.5.13.5. Stężenie cytruliny

W trakcie wydłużonych faz do badań *Jeppesen 2011* oraz *STEPS* przeprowadzono ocenę zmian stężenia cytruliny w osoczu. Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Średnia zmiana stężenia cytruliny w surowicy w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonych fazach badań *Jeppesen 2011* (*O'Keefe 2013*) i *STEPS* (*STEPS-2*).

Wydłużona faza	Podgrupa	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	N	Średnia wartość wyjściowa (SD) [μmol]	N	Średnia wartość końcowa (SD) [μmol]	Średnia zmiana [μmol] (%)
Chorzy kończący badanie <i>Jeppesen 2011</i> i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej								
<i>O'Keefe 2013</i>	TED/TED	7 mies.	12 mies.	25	19,5 (9,91)		bd.	bd. (68%); p = 0,001
Chorzy kończący wydłużoną fazę <i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>)								
	TED/TED	24 mies.	≤ 30 mies.	37	18,4 (bd.)	30	32,7 (23,1)	14,3* (71%)
<i>STEPS-2</i>	PBO/TED	24 mies.	≤ 24 mies.	39	16,7 (bd.)	29	25,9 (25,4)	9,2* (42%)
	NT/TED	24 mies.	≤ 24 mies.	12	17,3 (bd.)	6	19,5 (9,1)	2,2* (29%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej.

W publikacji *O'Keefe 2013* odnotowano, że terapia teduglutydem skutkowałą zwiększeniem stężenia cytruliny w surowicy o 68%, co było zmianą istotną statystycznie, $p = 0,0001$. W okresie do 4 tygodni po zakończeniu badania odnotowano zmniejszenie stężenia tego parametru o 20% w stosunku do wartości notowanych w 52. tygodniu (koniec fazy wydłużonej), niemniej średnia wartość była większa niż w momencie rozpoczęcia etapu z randomizacją, odpowiednio 24,4 (SD: 11,51) μM vs 19,5 (SD: 9,91) μM.

Podobnie autorzy publikacji *Schwartz 2016* odnotowali zwiększenie stężenia cytruliny w osoczu wśród chorych z wszystkich podgrup, przy czym największą zmianę odnotowano wśród pacjentów z podgrupy TED/TED (o 71%), którzy byli leczeni teduglutydem przez 30 miesięcy (120 tygodni; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) w porównaniu z 42% i 29% zmniejszeniem w podgrupach PBO/TED i NT/TED leczonych łącznie przez 24 miesiące.

1.5.1. Bezpieczeństwo

Porównawczą analizę bezpieczeństwa stosowania teduglutylu w grupie chorych na zespół jelita krótkiego przeprowadzono na podstawie wyników dwóch randomizowanych prób klinicznych, odnalezionych w toku przeglądu systematycznego piśmiennictwa, tj. *Jeppesen 2011* oraz *STEPS*. Stanowią one prace pierwotne, których celem głównym była ocena odpowiedzi na stosowaną interwencję w postaci podskórnego podania teduglutylu w porównaniu z grupą kontrolą otrzymującą placebo. Jednym z punktów analizy końcowej było określenie profilu bezpieczeństwa wspomnianego leczenia. Zaprezentowane wyniki posłużyły do przeprowadzenia metaanalizy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgodnie z przyjętą kategoryzacją – wyróżniono zdarzenia niepożądane ogółem (AEs, z ang. *adverse events*), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, z ang. *serious adverse events*) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tygodnie. Śmiertelność w każdej z analizowanych populacji była zerowa, z zastrzeżeniem iż jedna osoba zmarła na skutek krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w skryningowej fazie badania *Jeppesen 2011*. Nie stwierdzono różnic co do wyników badań laboratoryjnych, uwzględniających analizy biochemiczne oraz hematologiczne, w grupach interwencyjnych w porównaniu z placebo. Omawiane badania uwzględniały ocenę histopatologiczną pobranych wycinków z jelita, w żadnym nie stwierdzono zmian w postaci dysplazji lub hiperplazji.

W obu badaniach ocena bezpieczeństwa uwzględniała pacjentów, u których zastosowano przynajmniej jedną dawkę teduglutylu lub placebo, odpowiednio: 35 vs 16 w badaniu *Jeppesen 2011*, oraz 42 vs 43 w badaniu *STEPS*.

Wszystkie przedstawione poniżej metaanalizy uwzględniały w przypadku badania *Jeppesen 2011* jedynie pacjentów, którym podawano teduglutyd w dawce 0,05mg/kg/dobę, aby uzyskać możliwie największą jednorodność w obrębie grup poddanych interwencji, jednocześnie pozostając w zgodności z charakterystyką produktu leczniczego Revestive®.

1.5.1.1. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

W badaniach *Jeppesen 2011* i *STEPS* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (określonych jako występujące w trakcie leczenia [*treatment emergent*] w drugim z badań i raportowanych spontanicznie przez chorych lub wynikających z przeprowadzonego badania przedmiotowego lub podmiotowego; w drugim z badań nie sprecyzowano tego typu informacji). Dane te zawiera tabela poniżej.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

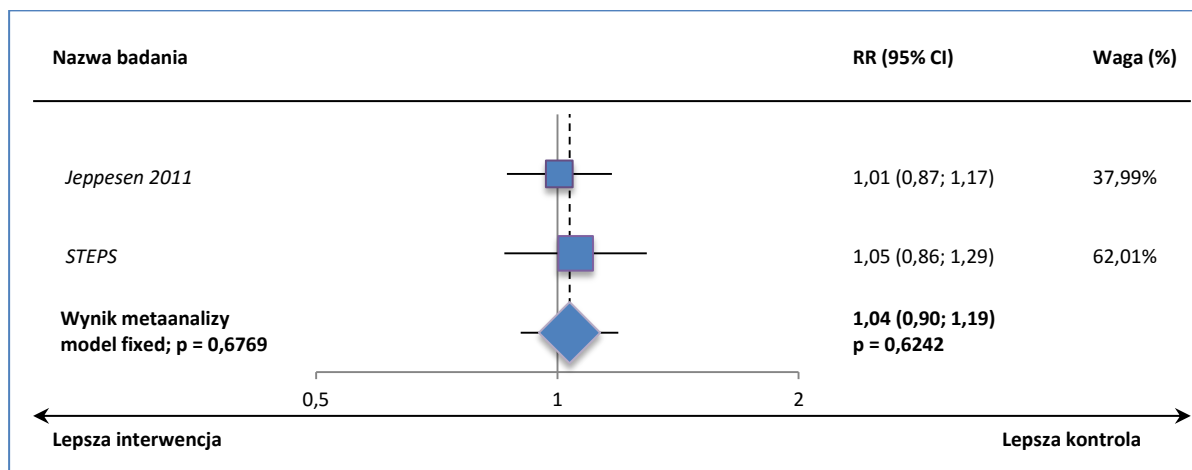
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Jeppesen 2011	35	33 (94,3%)	16	15 (93,8%)	1,01 (0,87; 1,17) p = 0,9409	0,01 (-0,14; 0,15) p = 0,9408
STEPS	42	35 (83,3%)	43	34 (79,1%)	1,05 (0,86; 1,29) p = 0,6152	0,04 (-0,12; 0,21) p = 0,6142

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych i obserwowano je z podobną częstością w grupie teduglutylu w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 94,3% vs 93,8% w *Jeppesen 2011* oraz 83,3% vs 79,1% w *STEPS*. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, odpowiednio $p = 0,9409$ i $p = 0,6152$. W badaniu *STEPS* najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były dolegliwości brzuszne, zaś w przypadku próby *Jeppesen 2011* – ból brzucha, ból głowy i nudności.

Wykorzystując dane z obu badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie teduglutylu w porównaniu do grupy placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 9. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



Nie wykazano istotnej różnicy co do ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego zestawiając ze sobą grupy teduglutylu z grupami kontrolnymi: RR = 1,04 (95% CI: 0,90; 1,19), próg istotności statystycznej nie został osiągnięty ($p = 0,6242$). W obliczeniach nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności danych ($p = 0,6769$), co pozwoliło wykorzystać w analizie model efektów stałych.

1.5.1.2. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

Powyzszy punkt końcowy oceniano w obu badaniach. Autorzy próby *Jeppesen 2011* podali, że do najczęstszych ciężkich (*serious*) AEs należały komplikacje związane z wprowadzeniem cewnika (w tym sepsa), zakażenia związane z wkłuciem centralnym, niedrożność jelita cienkiego i gorączka. W badaniu *STEPS* zaobserwowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, tj. ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (*cholecystitis*) oraz zwężenie jelita. Dane w postaci liczby i odsetka chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; teduglutyd vs placebo; badania *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

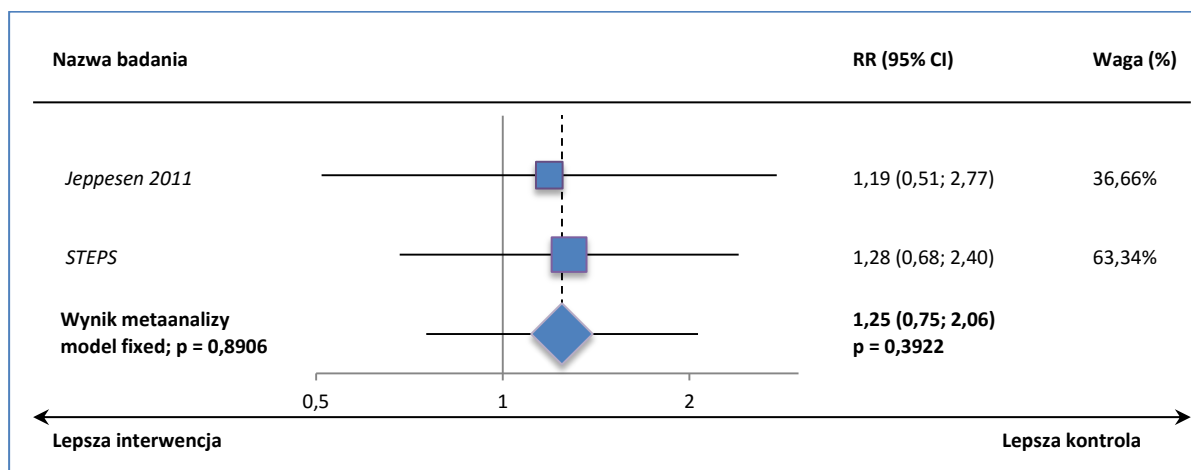
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>Jeppesen 2011</i>	35	13 (37,1%)	16	5 (31,3%)	1,19 (0,51; 2,77) p = 0,6886	0,06 (-0,22; 0,34) p = 0,6777
<i>STEPS</i>	42	15 (35,7%)	43	12 (27,9%)	1,28 (0,68; 2,40) p = 0,4420	0,08 (-0,12; 0,28) p = 0,4383

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Jeppesen 2011* ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 37,1% chorych otrzymujących teduglutyd, oraz u 31,3% chorych którym podawano placebo; podobne odsetki obserwowano w drugim badaniu (*STEPS*) i wyniosły one odpowiednio 35,7% i 27,9%. W przypadku obu badań nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, odpowiednio $p = 0,6886$ oraz $p = 0,4420$.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, na podstawie obu analizowanych prób klinicznych.

Wykres 10. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego; teduglutyd vs placebo; badania *Jeppesen 2011* i *STEPS*.



W przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych w grupie teduglutylu wobec grupy kontrolnej, RR = 1,25 (95% CI: 0,75; 2,06), p = 0,3922. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,8906), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (p = 0,3922).

1.5.1.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

Informacje o zdarzeniach niepożądanych skutkujących zakończeniem leczenia przedstawiono w obu analizowanych próbach. Dane odnośnie chorych, u których takie zdarzenia odnotowano, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.

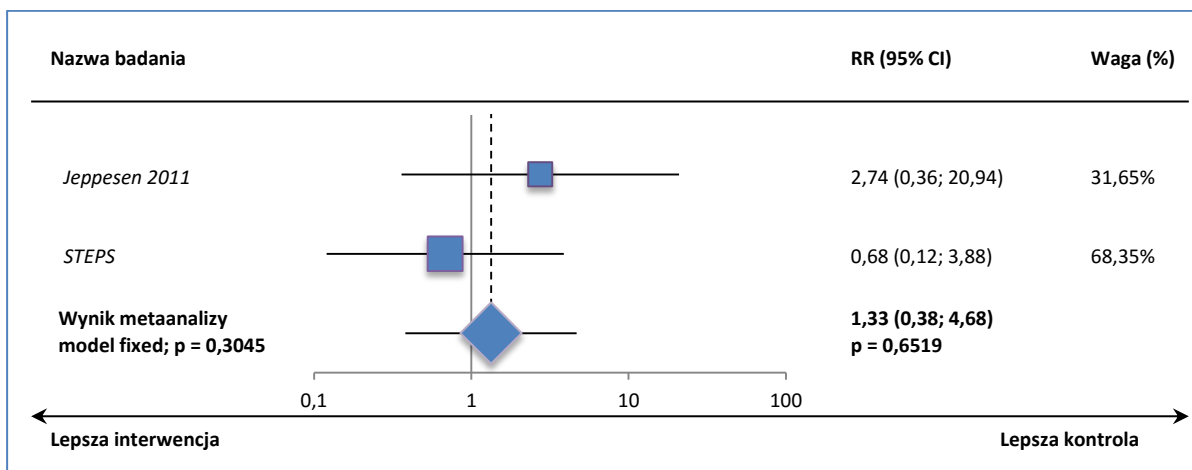
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Jeppesen 2011	35	6 (17,1%)	16	1 (6,3%)	2,74 (0,36; 20,94) p = 0,3306	0,11 (-0,06; 0,28) p = 0,2151
STEPS	42	2 (4,8%)	43	3 (7,0%)	0,68 (0,12; 3,88) p = 0,6667	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6634

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był niski i wyniósł 17,1% vs 6,3% w badaniu Jeppesen 2011, oraz 4,8% vs 7,0% w badaniu STEPS (teduglutyd vs placebo). Pomimo obserwowanych różnic liczbowych, nie stwierdzono by ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych różniło się znamiennej pomiędzy grupami teduglutylu a placebo, zarówno w badaniu Jeppesen 2011 (p = 0,3306), jak i w próbie STEPS (p = 0,6667).

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przeprowadzoną z wykorzystaniem obu badań uwzględnianych w analizie.

Wykres 11. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia terapii uzyskane w wyniku metaanalizy wyniosło 1,33 (95% CI: 0,38; 4,68) i nie było statystycznie istotne ($p = 0,6519$), więc nie stwierdzono by stosowanie teduglutylidu przyczyniało się istotnie do zwiększenia ryzyka zakończenia terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. W metaanalizie możliwe było wykorzystanie modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności danych źródłowych ($p = 0,3045$).

1.5.1.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniu STEPS. Dane te zawiera poniższa tabela.

Autorzy badania Jeppesen 2011 przedstawili jedynie dane dotyczące tych zdarzeń niepożądanych, które występowały najczęściej u chorych otrzymujących teduglutyd bez względu na schemat dawkowania (w tym grupa z dawką 0,1 mg/kg/dzień, nieuwzględniona w niniejszym raporcie), należały do nich: ból brzucha (24%), ból głowy (24%), nudności (22%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (16%) oraz wymioty (15%).

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożdanymi; teduglutyd vs placebo; badanie STEPS.

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ból brzucha	42	13 (31,0%)	43	10 (23,3%)	1,33 (0,66; 2,70) $p = 0,4276$	0,08 (-0,11; 0,27) $p = 0,4233$
Nudności	42	12 (28,6%)	43	8 (18,6%)	1,54 (0,70; 3,37) $p = 0,2854$	0,10 (-0,08; 0,28) $p = 0,2763$
AE związane ze stomią	42	10 (23,8%)	43	3 (7,0%)	3,41 (1,01; 11,54) NNH = 6 (4; 54)	0,17 (0,02; 0,32) p = 0,0275

Zdarzenie nie-pożądane	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,0483	
Wzdęcie brzucha	42	9 (21,4%)	43	1 (2,3%)	9,21 (1,22; 69,58) NNH = 6 (4; 17) p = 0,0313	0,19 (0,06; 0,32) p = 0,0046
Zakażenia związane z wkłuciem centralnym	42	7 (16,7%)	43	7 (16,3%)	1,02 (0,39; 2,67) p = 0,9616	0,00 (-0,15; 0,16) p = 0,9616
Obrzęki obwodowe	42	7 (16,7%)	43	2 (4,7%)	3,58 (0,79; 16,27) p = 0,0982	0,12 (-0,01; 0,25) p = 0,0681
UTI	42	6 (14,3%)	43	4 (9,3%)	1,54 (0,47; 5,06) p = 0,4804	0,05 (-0,09; 0,19) p = 0,4755
Wzdęcie brzucha	42	5 (11,9%)	43	3 (7,0%)	1,71 (0,44; 6,69) p = 0,4435	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4362
Wymioty	42	5 (11,9%)	43	4 (9,3%)	1,28 (0,37; 4,44) p = 0,6976	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6967
Zmęczenie	42	4 (9,5%)	43	3 (7,0%)	1,37 (0,32; 5,73) p = 0,6709	0,03 (-0,09; 0,14) p = 0,6695
Gorączka	42	4 (9,5%)	43	4 (9,3%)	1,02 (0,27; 3,83) p = 0,9721	0,00 (-0,12; 0,13) p = 0,9721
Biegunka	42	3 (7,1%)	43	5 (11,6%)	0,61 (0,16; 2,41) p = 0,4847	-0,04 (-0,17; 0,08) p = 0,4765
Wzrost masy ciała	42	3 (7,1%)	43	3 (7,0%)	1,02 (0,22; 4,79) p = 0,9762	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9762
Duszność	42	3 (7,1%)	43	0 (0,0%)	7,16 (0,38; 134,58) p = 0,1883	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1097
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	42	3 (7,1%)	43	0 (0,0%)	7,16 (0,38; 134,58) p = 0,1883	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1097

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *STEPS* najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były (teduglutyd vs placebo): ból brzucha (31% vs 23,3%), nudności (28,6% vs 18,6%), zdarzenia niepożądane związane ze stomią (23,8% vs 7,0%), oraz wzdęcia brzucha (21,4% vs 2,3%). W przypadku większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych ze stomią oraz wzdęć brzucha. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych dwóch zdarzeń było znamienne większe u chorych otrzymujących teduglutyd i ryzyko względne obliczone względem grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio RR = 3,41 (95% CI: 1,01; 11,54), NNH = 6 (95% CI: 4; 54), p = 0,0483 oraz RR = 9,21 (95% CI: 1,22; 69,58), NNH = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0313.

1.5.1.1. Ocena objawów ze strony układu pokarmowego u chorych stosujących opioidy

W dwóch doniesieniach konferencyjnych, *Fujioka 2015* i *Fujioka 2015a*, przedstawiono dodatkową analizę częstości występowania dolegliwości ze strony układu pokarmowego u chorych przyjmujących opioidy podczas terapii teduglutydem. Doniesienia przedstawiały połączone dane z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*, uwzględniające chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę teduglutylidu ($n = 77$) lub placebo ($n = 59$). Informacje o częstości występowania tego rodzaju zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli – z racji tego, że autorzy streszczeń odstąpili od oceny statystycznej różnic między analizowanymi grupami z uwagi na ich małą liczebność (łącznie 52/136; 38%) i utratę randomizacji, także autorzy niniejszego raportu nie obliczali istotności statystycznej obserwowanych różnic.

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z określonymi dolegliwościami ze strony układu pokarmowego, stosujący opioidy vs niestosujący opioidów; teduglutyd vs placebo; połączone dane z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*.

Zdarzenie niepożądane	Interwencja		Kontrola	
	Stosujący opioidy (N = 32)	Niestosujący opioidów (N = 45)	Stosujący opioidy (N = 20)	Niestosujący opioidów (N = 39)
Ból brzucha	18 (56,3%)	11 (24,4%)	9 (45,0%)	7 (17,9%)
Nudności	16 (50,0%)	3 (6,7%)	6 (30,0%)	6 (15,4%)
Wzdęcia	9 (28,1%)	6 (13,3%)	0 (0%)	1 (2,6%)
Wymioty	7 (21,9%)	2 (4,4%)	3 (15,0%)	3 (7,7%)
Zaburzenia apetytu	4 (12,5%)	1 (2,2%)	0 (0%)	2 (5,1%)

Dolegliwości ze strony układu pokarmowego były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas trwania analizowanych badań. W populacji ogółem ból brzucha był istotnie częstszy u chorych stosujących leki narkotyczne w porównaniu do pacjentów, którzy ich nie przyjmowali (52% vs 21%). Podobną obserwację poczyniono oddzielnie dla grup teduglutylidu i placebo, odpowiednio 56% vs 24% i 45% vs 18%. Taką samą zależność częstości występowania od stosowania, bądź nie, opioidów zaobserwowano w przypadku nudności i wymiotów. Dodatkowo w doniesieniach podano, że analiza regresji wewnątrzgrupowej wykazała istotnie zwiększone prawdopodobieństwo bólu brzucha podczas stosowania leków narkotycznych ($p = 0,0009$). Odnotowano także, że ani stosowana interwencja ani interakcje pomiędzy nią a lekami narkotycznymi, nie były związane z występowaniem bólu brzucha. Autorzy publikacji stwierdzili, że chorzy z ZKJ otrzymujący opioidy charakteryzują się większym ryzykiem wystąpienia dolegliwości ze strony układu pokarmowego, które są niezależne od stosowania teduglutylidu.

1.5.1.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania teduglutylu na podstawie wydłużonych faz badań Jeppesen 2011 i STEPS

W trakcie 52 tygodni trwania badania *Jeppesen 2011* zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) odnotowano u 92% chorych otrzymujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień. Wiadomo również, że u 1 (4%) chorego wystąpiło ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, a inny (4%) przerwał leczenie z powodu ciężkiego AEs (niezwiązanego z leczeniem). Dodatkowo odnotowano 1 (4%) przypadek przerwania terapii z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (po 44 tygodniach stosowania teduglutylu).

W badaniu *STEPS-2* zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia odnotowano u 95% chorych stosujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień przez okres dodatkowych 96 tygodni (większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie). Spośród odnotowanych TEAEs występujące u 52% uznano za związane z leczeniem. Ciężkie TEAEs wystąpiły u 64% chorych – odpowiednio u 65% (24/37) chorych z grupy TED/TED i 63% (32/51) z grupy NT/TED i PBO/TED. Zakończenie leczenia odnotowano u 7/37 (19%) chorych z grupy TED/TED i 16/51 (31%) chorych z grupy NT/TED i PBO/TED (łącznie u 26% chorych) (*Schwartz 2016*).

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem u chorych uczestniczących w wydłużonych fazach badań *Jeppesen 2011* (*O'Keefe 2013*) i *STEPS* (*STEPS-2*).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED	n/N (%)
Ogółem AEs występujące w trakcie leczenia	<i>Jeppesen 2011</i> (<i>O'Keefe 2013</i>)	28 tyg.	52 tyg.	23/25 (92%)
	<i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>) ^{&}	96 tyg.	≤ 120 tyg.	84/88 (95%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	<i>Jeppesen 2011</i> (<i>O'Keefe 2013</i>)	28 tyg.	52 tyg.	bd. [^]
	<i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>) ^{&}	96 tyg.	≤ 120 tyg.	56/88 (64%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs związane z leczeniem	<i>Jeppesen 2011</i> (<i>O'Keefe 2013</i>)	28 tyg.	52 tyg.	1/25 (4%*)
	<i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>) ^{&}	96 tyg.	≤ 120 tyg.	9/88 (10%) ^{^^}
Zakończenie leczenia z powodu AEs	<i>Jeppesen 2011</i> (<i>O'Keefe 2013</i>)	28 tyg.	52 tyg.	1/25 (4%*)
	<i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>) ^{&}	96 tyg.	≤ 120 tyg.	16/88 (18%)*
Zakończenie leczenia	<i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>)	96 tyg.	≤ 120 tyg.	23/88 (26%*) [#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy podali jedynie, że SAEs odnotowano u 27/52 (52%) chorych przyjmujących teduglutyd w dawkach 0,05 lub 0,10 mg/kg/dzień, spośród których SAEs u 5 pacjentów uznano za związane z leczeniem (*O'Keefe 2013*);

- & w publikacji *Schwartz 2016* określono, że były to zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment emergent adverse events*);
- ^^ powikłania związane ze stomią, ból brzucha (każde u n = 2 chorych), zaostrzenie choroby Crohna, obstrukcja jelit, krwiak w miejscu podania, zapalenie pęcherzyka żółciowego, nadciśnienie wrotne, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, przerzutowa neoplazja, nadciśnienie (każde u n = 1 chorych) (*Schwartz 2016*);
- # w grupie TED/TED: AEs (n = 4), decyzja pacjenta (n = 2), zgon (n = 1); w grupie NT/TED i PBO/TED: AEs (n = 12), decyzja pacjenta (n = 2), decyzja badacza (n = 2) (*Schwartz 2016*).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w wydłużonym okresie obserwacji badania *Jeppesen 2011* należały zakażenia i infekcje pasożytnicze (84%), zaburzenia układu pokarmowego (68%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (52%) (*O'Keefe 2013*) (Tabela 46).

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie 52 tygodni okresu obserwacji w badaniu *Jeppesen 2011* (*O'Keefe 2013*).

Zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
Ogółem	23/25 (92%)	nd.	nd.
Zaburzenia serca	3/25 (12%)	bd.	bd.
Zaburzenia układu pokarmowego	17/25 (68%)	dolegliwości brzuszne	1/25 (4%)
		wzdęcie brzucha (<i>abdominal distension</i>)	4/25 (16%)
		ból brzucha	7/25 (28%)
		biegunka	1/25 (4%)
		wzdęcia (<i>flatulence</i>)	1/25 (4%)
		nudności	5/25 (20%)
		wymioty	2/25 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13/25 (52%)	astenia	2/25 (8%)
		siniak w miejscu iniekcji	2/25 (8%)
		rumień w miejscu iniekcji	1/25 (4%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3/25 (12%)	bd.	bd.
Zakażenia i infekcje pasożytnicze	21/25 (84%)	bakteremia odcewnikowa	1/25 (4%)
		sepsa odcewnikowa	5/25 (20%)
		zapalenie śluzówki nosa i gardła	6/25 (24%)
		zapalenie zatok	2/25 (8%)
Urazy, zatrucia, powikłania zabiegów medycznych	7/25 (28%)	zakażenie dróg moczowych	5/25 (20%)
		stłuczenie	1/25 (4%)
		powikłania przetoki jelitowej	3/25 (12%)
Konieczność wykonania dodatkowych badań	10/25 (40%)	bd.	bd.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6/25 (24%)	odwodnienie	2/25 (8%)
		hipokaliemia	2/25 (8%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	9/25 (36%)	ból stawów	2/25 (8%)
		ból pleców	1/25 (4%)
		skurcze mięśni	2/25 (8%)

Zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
		obrzęk obwodowy	1/25 (4%)
Zaburzenia układu nerwowego	10/25 (40%)	zawroty głowy	2/25 (8%)
		ból głowy	7/25 (28%)
Zaburzenia psychiatryczne	4/25 (16%)	bd.	bd.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3/25 (12%)	bd.	bd.
Zaburzenia piersi i układu rozrodczego	0/25 (0%)	nd.	nd.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8/25 (32%)	przekrwienie dróg oddechowych	0/25 (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5/25 (20%)	bd.	bd.
Operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne	3/25 (12%)	ekstrakcja zęba	3/25 (12%)
Zaburzenia naczyniowe	3/25 (12%)	bd.	bd.
Inne [^]	0/25 (0%)	nd.	nd.

[^] trudna sytuacja rodzinna.

Z kolei w próbie STEPS-2 najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych stanowił ból brzucha (34%) i sepsa odcewnikowa (28%) (Tabela 47). Możliwe było także wyróżnienie najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych (występujących u co najmniej 2 chorych), do których zaliczono zakażenia i infekcje pasożytnicze (39%) oraz zaburzenia układu pokarmowego (10%) (Schwartz 2016).

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2).

Zdarzenie niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)
Ból brzucha	30/88 (34%)
Sepsa odcewnikowa	25/88 (28%)
Epizody spadku masy ciała	22/88 (25%)
Astenia (<i>asthenic conditions</i>)	20/88 (23%)
Zaburzenia gorączkowe (<i>febrile disorders</i>)	18/88 (20%)
Nudności	17/88 (19%)
Zakażenia dróg moczowych	16 /88 (18%)
Reakcje związane z miejscem wprowadzenia cewnika	15/88 (17%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	15/88 (17%)

Zdarzenie niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)
Wzdęcie brzucha (<i>abdominal distension</i>)	14/88 (16%)
Biegunka	13/88 (15%)
Ból mięśniowo-szkieletowy	13/88 (15%)
Powikłania przetoki jelitowej [^]	12/36 (33%)
Odwodnienie	12/88 (14%)
Przewodnienie (<i>fluid overload</i>)	12/88 (14%)
Bóle głowy	10/88 (11%)
Reakcje nadwrażliwości	9/88 (10%)
Skurcze mięśni	9/88 (10%)
Wzdęcia (<i>flatulence</i>)	9/88 (10%)
Wymioty	9/88 (10%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zdarzenie raportowane wyłącznie u chorych z przetoką jelitową (n = 36).

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujących u ≥ 2 pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
Zakażenia i infekcje pasożytnicze	34/88 (39%)	zakażenie cewnika żyły głównej	8/88 (9%)
		bakteremia odcewnikowa	4/88 (5%)
		sepsa odcewnikowa	4/88 (5%)
		sepsa	4/88 (5%)
		zakażenia związane z cewnikiem (<i>catheter-related infection</i>)	3/88 (3%)
		zapalenia płuc	3/88 (3%)
		zakażenie dróg moczowych	3/88 (3%)
		zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika (<i>catheter site infection</i>)	2/88 (2%)
		nieżyt żołądka i jelit	2/88 (2%)
		Zaburzenia układu pokarmowego	9/88 (10%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8/88 (9%)	gorączka (<i>pyrexia</i>)	5/88 (6%)
Urazy, zatrucia, powikłania zabiegów medycznych	8/88 (9%)	powikłania przetoki jelitowej [^]	2/36 (6%)
Zaburzenia naczyniowe	6/88 (7%)	zakrzepica żyły podobojczykowej	2/88 (2%)
Konieczność wykonania dodatkowych badań	2/88 (2%)	wzrost stężenia bilirubiny we krwi	2/88 (2%)

[^] zdarzenie raportowane wyłącznie u chorych z przetoką jelitową (n = 36).

W trakcie 52 tygodni trwania badania *Jeppesen 2011* nie odnotowano żadnego zgonu (*O'Keefe 2013*), natomiast próbie *STEPS-2* odnotowano 3 zgony, jednak żaden z nich nie był związany ze stosowaniem teduglutylu (*Schwartz 2016*).

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem (zgony) u chorych uczestniczących w wydłużonych fazach badań *Jeppesen 2011* (*O'Keefe 2013*) i *STEPS* (*STEPS-2*).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED	n/N (%)
Zgony	<i>Jeppesen 2011</i> (<i>O'Keefe 2013</i>)	28 tyg.	52 tyg.	0/25 (0%*)
	<i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>)	96 tyg.	≤ 120 tyg.	3/88 (3%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* podali także, że nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych, EKG, masy ciała chorych i wyników badań fizykalnych. Nie odnotowano nowotworów jelita w badaniu kolonoskopii, ani zmian gruczolakowatych. Ponadto w trakcie całego okresu obserwacji nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w stężeniu hemoglobiny, liczbie białych krwinek, płytek krwi, rozmazu białych ciałek krwi (*differential counts*), stężenia mocznika i poziomu elektrolitów, a także wartości testów wątrobowych i stężenia CRP (Tabela 50).

Podobnie w badaniu *STEPS-2* w badaniu kolonoskopowym nie odnotowano żadnych przypadków dysplazji lub nowotworzenia. Przeciwciała przeciwko teduglutylidowi wykryto u 43% (37/88) pacjentów (18/37 [49%] z grupy TED/TED i 19/50 [38%] z grup NT/TED i PBO/TED), jednak u żadnego z chorych nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie obserwowano również istotnych zmian parametrów życiowych, stężenia wapnia, magnezu i fosforanów w osoczu i albumin (Tabela 51). U wszystkich pacjentów średnia aktywność enzymów wątrobowych uległa poprawie lub pozostawała na zbliżonym poziomie jak na początku leczenia (*baseline*). Natomiast u pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem zapotrzebowania na ŻP obserwowano spadek aktywności enzymów wątrobowych (Tabela 52) (*Jeppesen 2014, Schwartz 2016*).

Tabela 50. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie 52 tygodni okresu obserwacji w badaniu *Jeppesen 2011*; TED 0,05 mg/kg/dzień (*O'Keefe 2013*).

Parametr	N	Wartość wyjściowa	Zmiana w 52. tygodniu obserwacji
Aktywność ALT [U/l]	25	45,0	-17,1
Aktywność AST [U/l]	25	34,9	-5,5
Aktywność γ -glutamylotranspeptydazy [U/l]	25	72,8	-17,1

Parametr	N	Wartość wyjściowa	Zmiana w 52. tygodniu obserwacji
Stężenie bilirubiny całkowitej [$\mu\text{mol/l}$]	25	10,5	-0,2
Aktywność fosfatazy alkalicznej [U/l]	25	183,1	-31,2
Stężenie CRP [mg/l]	25	8,4	1,3
Stężenie kreatyniny w surowicy [$\mu\text{mol/l}$]	25	90,0	4,2
Stężenie sodu w moczu [mmol/l]	25	106,9	16,5
Stężenie azotu mocznikowego we krwi [mmol/l]	25	5,7	-0,7
Stężenie hemoglobiny [g/l]	25	124,9	1,9

Tabela 51. Ocena zmian parametrów życiowych w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).

Parametr	Średnia wartość wyjściowa (SD) (N = 88)	Średnia zmiana (SD) (N = 88)
Masa ciała [kg]	62,4 (12,6)	-0,4 (5,0)
BMI [kg/m^2]	22,3 (3,3)	-0,2 (1,7)
Stężenie wapnia [mmol/l]	2,25 (0,11)	-0,01 (0,16)
Stężenie fosforanów [mmol/l]	1,17 (0,19)	0,01 (0,24)
Stężenie magnezu [mmol/l]	0,78 (0,12)	-0,01 (0,12)

Tabela 52. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).

Parametr	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
		wszyscy chorzy (N = 88)	chorzy z $\geq 50\%$ zmniejszeniem zapotrzebowania na ŻP (N = 27)
Stężenie albuminy [g/l]	41,1 (4,0)	0,0 (4,3)	1,0 (4,6)
Aktywność fosfatazy alkalicznej [U/l]	147,4 (100,3)	-24,2 (72,4)	-44,3 (48,2)
Aktywność ALT [U/l]	42,6 (31,3)	-3,4 (33,3)	-14,9 (30,8)
Aktywność AST [U/l]	35,4 (23,5)	0,6 (42,9)	-5,9 (13,3)
Stężenie bilirubiny całkowitej [$\mu\text{mol/l}$]	12,7 (12,0)	-1,4 (10,7)	-1,4 (7,7)
Aktywność γ -glutamylotranspeptydazy [U/l]	90,4 (90,9)	6,0 (68,8)	-13,4 (66,8)

W badaniu STEPS-2 odnotowano trzy przypadki nowotworzenia, spośród których tylko jeden został uznany za związany z leczeniem (Schwartz 2016). Ich charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Przypadki nowotworzenia w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).

Przypadek nowotworzenia	Charakterystyka
1.	48-letni chory z podgrupy NT/TED z rakiem gruczołowym o nieznanym etiologii z przerzutami do wątroby, zdiagnozowanym 11 miesięcy po rozpoczęciu terapii teduglutydem. W wywiadzie odnotowano chorobę Hodgkina leczoną z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii w obrębie jamy brzusznej 20 lat przed rozpoczęciem leczenia teduglutydem. Podawanie leku przerwano 13 dni przed zgonem. W opinii badaczy wcześniejsza historia choroby i jej leczenie stanowiła czynnik ryzyka neoplazji, jednak samo zdarzenie było związane z zastosowaniem teduglutylidu.
2.	64-letni chory z podgrupy PBO/TED z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zdiagnozowanym 3 miesiące po rozpoczęciu terapii teduglutydem. W wywiadzie długotrwałe palenie tytoniu (około 30 papierosów/dzień przez 30 lat) oraz ekspozycję na azbest. Terapia teduglutydem została przerwana po postawieniu diagnozy (5 miesięcy przed zgonem), a samo zdarzenie nie zostało uznane za związane z leczeniem.
3.	74-letni chory z podgrupy TED/TED z rakiem płaskonabłonkowym płuca, zdiagnozowanym > 1 roku po rozpoczęciu terapii teduglutydem. W wywiadzie palenie tytoniu (10 papierosów/dzień przez 5 lat; palenia zaprzestano przed 25 laty). Zdarzenie nie zostało uznane za związane z leczeniem, a chory został wykluczony z dalszego udziału w badaniu.

1.6. Długoterminowa terapia teduglutydem – badanie STEPS-3

Ocena skuteczności klinicznej

W poniższej tabeli zamieszczono końcowe wyniki badania STEPS-3.

Tabela 54. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej teduglutylidu; badanie STEPS-3 (doniesienie Iyer 2014).

Punkt końcowy	TED/TED (N = 5)	PBO/TED (N = 6)	NT/TED (N = 3)
	Okres obserwacji [^] : ≤ 42 mies.	Okres obserwacji [^] : ≤ 36 mies.	Okres obserwacji [^] : ≤ 36 mies.
Odpowiedź na leczenie ^{^^} , n (%)	3 (60%*)	3 (50%*)	3 (100%)
Średnia zmiana zapotrzebowania na żywnienie pozajelitowe (zmiana %) [l/tydz.] [§]	-9,8 (-50%)	-3,3 (-35%)	-5,2 (-73%)
Średnia zmiana liczby dni z żywieniem pozajelitowym [l/tydz.] ^{&}	-3,0	-1,7	-2,8
Zmniejszenie liczby dni z żywieniem pozajelitowym w tygodniu, n/N (%)	o ≥ 1 dzień o ≥ 3 dni	8/14 (57,1%*)	6/14 (42,9%*)
Zakończenie żywienia pozajelitowego w trakcie stosowania teduglutylidu, n/N (%)		4 [#] /14 (28,6%*)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] początek okresu obserwacji – rozpoczęcie leczenia TED w badaniu RCT STEPS dla podgrupy TED/TED lub rozpoczęcie leczenia TED w badaniu STEPS-2 dla podgrupy PBO/TED i NT/TED;

^{^^} zmniejszenie zapotrzebowania na żywnienie pozajelitowe o ≥ 20% w porównaniu do wartości wyjściowej;

[#] w tym 2 pacjentów, u których przerwano żywienie pozajelitowe odpowiednio po 126 i 130 tygodniach stosowania teduglutylidu, oraz 2 chorych przerywających żywienie pozajelitowe w trakcie badania STEPS-2, którzy nie wymagali tego żywienia w badaniu STEPS-3;

[§] średnie wyjściowe zapotrzebowanie na żywnienie pozajelitowe wynosiło 13,4 l/tydzień dla podgrupy TED/TED, 9,9 l/tydzień dla podgrupy PBO/TED i 11,8 l/tydzień dla podgrupy NT/TED; średnie zapotrzebowanie na żywnienie pozajelitowe na ostatniej wizycie wynosiło 3,7 l/tydzień dla podgrupy TED/TED, 6,6 l/tydzień dla podgrupy PBO/TED i 6,5 l/tydzień dla podgrupy NT/TED;

[&] wyjściowo pacjenci wymagali stosowania żywienia pozajelitowego przez średnio 5,7 dni/tydzień w podgrupie TED/TED, 6,2 dni/tydzień w podgrupie PBO/TED i 5,2 dni/tydzień w podgrupie NT/TED; średnia liczba dni z żywieniem pozajelitowym na ostatniej wizycie wynosiła 2,7 dni/tydzień w podgrupie TED/TED, 4,5 dni/tydzień w podgrupie PBO/TED i 2,3 dni/tydzień w podgrupie NT/TED.

W okresie do 42 miesięcy stosowania teduglutylidu u 6 chorych odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na żywnienie pozajelitowe średnio o 9,8 l/tydzień (o 50%), a liczba dni stosowania wlewów mieszaniny żywieniowej uległa skróceniu średnio o 3 dni/tydzień. U 60% pacjentów, którzy stosowali teduglutylid do 42 miesięcy odnotowano odpowiedź na leczenie, czyli zmniejszenie zapotrzebowania na żywnienie pozajelitowe o co najmniej 20%.

W okresie obserwacji do 36 miesięcy, obejmującego okres leczenia w badaniach STEPS-2 i STEPS-3, średnie zmniejszenie zapotrzebowania na żywnienie pozajelitowe wyniosło 3,3 l/tydzień (35%) u chorych w podgrupie PBO/TED i 5,2 l/tydzień (73%) u chorych w podgrupie NT/TED. Odpowiednio w rozpatrywanych podgrupach pacjentów liczba dni w ciągu tygodnia z żywieniem pozajelitowym uległa zmniejszeniu średnio o 1,7 i 2,8 dnia. Połowa pacjentów (50%) przechodząca z placebo na teduglutylid uzyskała odpowiedź na leczenie, a w przypadku chorych spełniających kryteria włączenia do

badania *STEPS*, ale niepoddanych randomizacji z powodu uzyskania założonej liczebności populacji (NT/TED) odsetek ten wyniósł 100%.

W badaniu *STEPS-3* łącznie we wszystkich podgrupach 4 (28,6%) chorych uzyskało całkowitą niezależność od żywienia pozajelitowego w trakcie stosowania teduglutylidu, w tym 2, u których żywienie pozajelitowe zakończono w badaniu *STEPS-2*.

Bezpieczeństwo

W badaniu *STEPS-3* zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (TEAEs) wystąpiły u wszystkich chorych (najczęstsze: astenia i biegunka, każde u 3 [21,4%] pacjentów, pozostałe TEAEs – każde u 2 [14,3%] chorych), u 3 chorych (21,4%) TEAEs zostały uznane za związane z leczeniem. Ponadto u 5 (35,7%) pacjentów odnotowano ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane; zaznaczyć przy tym należy, że terapia teduglutylidem odznaczała się podobnym profilem bezpieczeństwa w stosunku do tego, który obserwowano podczas wcześniejszych etapów leczenia (*STEPS*, *STEPS-2*). Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano przypadków złośliwych nowotworów, ani zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym, drogami żółciowymi i trzustką. Nie odnotowano zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 54).

Tabela 55. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem; badanie *STEPS-3* (doniesienie Iyer 2014).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
		Populacja ogółem (N = 14)	
≥ 1 TEAE	bd.	14 [^] (100%)	3 (21,4%*)
≥ 1 ciężkie (<i>serious</i>) TEAE	bd.	5 ^{^^} (35,7%*)	0 (0%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	bd.	0 (0%)	0 (0%)
Zgon z powodu AE	bd.	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym: astenia (n = 3), biegunka (n = 3) i AEs występujące u 2 chorych każde: ból brzucha, niepokój, łagodny nowotwór układu pokarmowego, sepsa odcewnikowa, reakcje związane z miejscem wprowadzenia cewnika, zaburzenia uwagi i poznawcze, duszność, przewodnienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nadwrażliwość, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dolnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy, alergia sezonowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusowe, zmniejszenie masy ciała;

^{^^} w tym: migotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, ostra (*acute*) niewydolność serca, kardiomiopatia, zakażenie cewnika w żyłę główną, kardiomiopatia niedokrwienna, duszność (n = 1); zastoinowa niewydolność serca, restenoza w stencie (*in-stent arterial restenosis*), zapalenie płuc (n = 1); zakażenie dróg moczowych (n = 1); złamanie kończyny górnej (n = 1); kwasica mleczanowa (n = 1).

Ponadto zaznaczono, że chorzy wykazywali się stabilnym stanem odżywienia, o czym świadczyło stabilne lub zwiększone stężenie albumin, elektrolitów (wapń, magnez, fosforanów), azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny i masy ciała na końcu badania *STEPS-3* w porównaniu do wartości począt-

kowych. Zaznaczono również, że u 3 (21,4%) pacjentów odnotowano przeciwciała anty-TED, ale ich wystąpienie nie miało wpływu na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii teduglutydem.

1.6.1. Ocena trwałości efektu leczenia teduglutydem

Opis metodyki, wyjściowych charakterystyk populacji i interwencji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie, w którym zaprezentowano dane na temat zmian objętości mieszanki żywieniowej i wskaźnika masy ciała (BMI) oraz utrzymywaniu się autonomii pokarmowej po 12 miesiącach od zaprzestania stosowania teduglutylu: *Compher 2011*.

Próba była retrospektywną analizą danych z 11 ośrodków z Kanady, Europy i Stanów Zjednoczonych, w których 39 chorych leczono teduglutydem przez co najmniej 24 tygodnie (w ramach badania *Jeppesen 2011* i jego wydłużonej fazy *O'Keefe 2013*) (w publikacji *Kunecki 2016* zaznaczono, że wśród chorych opisanych w próbie *Compher 2011* znajdowali się również pacjenci z Polski). Dwóch chorych z danymi w momencie zakończenia terapii teduglutydem nie posiadało danych dla następującego po nim 12-miesięcznego okresu obserwacji, więc w analizie uwzględniono 37 pacjentów. Chorych sklasyfikowano do trzech grup ze względu obserwowaną zmianę objętości ŻP w czasie 12 miesięcy po zakończeniu stosowania teduglutylu: zmniejszenie (DEC, n = 15), brak zmian (NEUT, n = 15) oraz zwiększenie (INC, n = 7). Dane dla podgrupy NEUT i DEC połączono i w ten sposób porównywano z podgrupą INC. W ten sam sposób zaprezentowano także dane dla populacji pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie we wcześniejszych badaniach klinicznych (zdefiniowanej jako $\geq 20\%$ redukcja objętości mieszanki żywieniowej w okresie przed terapią TED do momentu jej zakończenia).

Badanie *Compher 2011* było próbą dobrej jakości, którą sfinansowano ze środków zewnętrznych (nie podano informacji o sponsorze). Szczegółową charakterystykę analizowanego badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Charakterystyka metodyki badania *Compher 2011*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych	Ramy czasowe badania; okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Compher 2011</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	IVA/6/8	37	bd.; 12 miesięcy	11	badanie finansowane ze środków zewnętrznych

Warunkiem włączenia pacjenta do analizy było stosowanie terapii teduglutydem przez okres co najmniej 24 tygodni oraz posiadanie wyników odnośnie skuteczności w momencie zakończenia leczenia

oraz w dalszym okresie 3, 6 i 12 miesięcy (dane te zbierano we włączonych ośrodkach prospektywnie, ale w badaniu zostały przedstawione retrospektywnie).

Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 51 (zakres: 21-68) lat. 54% analizowanej populacji stanowili mężczyźni (20/37). Mediana czasu od ostatniej operacji przewodu pokarmowego wynosiła 4,7 roku (zakres: 0,5-21,1). Mediana stężenia cytruliny w osoczu wynosiła 19 (zakres: 4,5-43,7) $\mu\text{mol/l}$. W momencie pozyskania danych do analizy chorzy byli średnio 2,5 roku (zakres: 1-4) po zakończeniu uczestnictwa w próbie klinicznej z udziałem teduglutylu. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi podgrupami pod względem stosowanej dawki leku, okresu leczenia oraz zmian stężenie cytruliny w osoczu na skutek stosowania teduglutylu.

Szczegółowe charakterystyki pacjentów (populacja ogółem i chorzy z odpowiedzią na leczenie) z podziałem na podgrupę INC oraz NEUT/DEC przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badania Compher 2011.

Charakterystyka	Populacja ogółem		Chorzy z odpowiedzią	
	INC (n = 15)	NEUT/DEC (n = 22)	INC (n = 12)	NEUT/DEC (n = 13)
Mediana wieku (zakres) [lata]	49,8 (21,6-66,5)	54,5 (21,0-68,2)	44,6 (21,6-66,5) [^]	55,3 (35,3-68,2)
Odsetek mężczyzn (%)	8 (53%*)	12 (55%*)	7 (58%*)	7 (54%*)
Mediana czasu od ostatniej operacji przewodu pokarmowego (zakres) [lata]	5,7 (1,3-21,1)	4,6 (0,5-16,5)	4,7 (1,3-21,1)	4,7 (1,4-16,5)
Mediana stężenia cytruliny w osoczu przed rozpoczęciem terapii TED	18 (4,5-25,1)	19 (4,8-43,7)	20 (4,5-45,6)	20 (4,8-43,7)
Mediana długości jelita cienkiego (zakres) [cm]	30 (0-213)	59 (10-170)	35 (0-213)	58 (10-170)
Mediana długości jelita grubego (zakres) [cm]	60 (0-200) [^]	91 (0-200)	58 (0-200)	85 (0-200)
Chorzy z ciągłością przewodu pokarmowego (%)	10 (67%) [^]	20 (91%)	7 (57%)	12 (92%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] p < 0,05 INC vs NEUT/DEC.

Skuteczność kliniczna

Spośród 25 chorych, którzy pod koniec okresu leczenia teduglutylidem uzyskali odpowiedź na leczenie (definiowaną jako $\geq 20\%$ redukcję objętości mieszaniny żywieniowej), 12 (48%) pacjentów wymagało zwiększenia objętości stosowanego żywienia pozajelitowego. U pozostałych chorych odnotowano zmniejszenie tej objętości lub brak zmian. W badaniu podano także, że u 3 chorych (z podgrupy

NEUT), którzy uzyskali autonomię pokarmową podczas terapii teduglutydem utrzymała się ona w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Dane te zestawiono zbiorczo w poniższej tabeli.

Tabela 58. Ocena zmian objętości mieszanki żywieniowej u chorych z odpowiedzią na leczenie oraz ocena autonomii w badaniu Compher 2011.

Punkt końcowy	INC (n = 15)	NEUT/DEC (n = 22)
Chorzy z odpowiedzią na leczenie podczas terapii TED	12 (80%*)	13 (59%*)
Konieczność zwiększenia objętości mieszanki żywieniowej po zakończeniu terapii TED u chorych z odpowiedzią (n = 25)		12 (48%*)
Ocena trwałości autonomii pokarmowej (n = 37)	nd.	u 3 chorych, którzy uzyskali autonomię podczas terapii TED utrzymała się ona w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie odnaleziono także informacje na temat zmian objętości mieszanki odżywczej i BMI w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii teduglutydem – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 59. Ocena skuteczności w badaniu Compher 2011.

Punkt końcowy	Populacja ogółem		Chorzy z odpowiedzią	
	INC (n = 15)	NEUT/DEC (n = 22)	INC (n = 12)	NEUT/DEC (n = 13)
objętość mieszanki żywieniowej [l/tydz.]; mediana (zakres)				
Przed terapią TED	13,3 (4,7-24,5)	8,0 (3,8-17,3)	11,1 (4,7-18,5)	7,2 (3,8-13,6)
Na końcu terapii TED	5,7 (0,9-19,4)	5,9 (0-15,8)	5,5 (0,9-12,9)	3,9 (0-10,7)
Redukcja podczas terapii TED	-4,7 (11,4 do -9,6)^	-1,9 (1,8 do -10,6)	-4,9 (-9,6 do -2,5)	-3,4 (-10,6 do -1,2)
Pierwsza wizyta po zakończeniu terapii TED	6,7 (3-17,5)	6,7 (0-15,3)	5,6 (0,9-12,9)	4,8 (0-10,5)
3 miesiące po zakończeniu terapii TED	7,6 (3-17,5)	4,8 (0-8,3)	7,6 (3-17,5)	4,8 (0-8,3)
6 miesięcy po zakończeniu terapii TED	7,8 (0-17,5)	4,8 (0-8,3)	7,8 (0-17,5)	4,8 (0-8,3)
12 miesięcy po zakończeniu terapii TED	11,9 (3,3-22)^^	5,7 (0-15,3)	10,9 (3,3-21)	4,7 (0-8,3)
Przyczyny zwiększenia objętości ŻP	utrata wagi – 1 chory w 3., 6. i 12. miesiącu po zakończeniu TED; zredukowane stężenie	nd.	bd.	nd.

Punkt końcowy	Populacja ogółem		Chorzy z odpowiedzią	
	INC (n = 15)	NEUT/DEC (n = 22)	INC (n = 12)	NEUT/DEC (n = 13)
	prealbumin i albumin – 2 chorych w 6. miesiącu po zakończeniu TED; utrata apetytu, zmęczenie lub odwodnienie – 3 chorych w 12. miesiącu po zakończeniu TED			
	BMI [kg/m²]			
W ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii TED	mediana BMI wynosiła około 21 kg/m ² ; nie stwierdzono istotnych różnic między podgrupą INC a NEUT/DEC w jakimkolwiek punkcie czasowym; w podgrupie INC odnotowano, że w 3., 6. i 12. miesiącu BMI było istotnie mniejsze w porównaniu do pierwszej wizyty po zakończeniu terapii TED (p < 0,001), w podgrupie NEUT/DEC nie stwierdzono znamienych zmian		w podgrupie INC odnotowano, że w 3., 6. i 12. miesiącu BMI było istotnie mniejsze w porównaniu do pierwszej wizyty po zakończeniu terapii TED (p < 0,001), w podgrupie NEUT/DEC nie stwierdzono znamienych zmian	

[^] p < 0,01 INC vs NEUT/DEC;

^{^^} p < 0,001 INC vs NEUT/DEC.

W analizie uwzględniającej populację ogólną odnotowano, że redukcja objętości mieszanki żywieniowej podczas leczenia teduglutydem była istotnie większa u pacjentów, którzy wymagali w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu tej terapii zwiększenia objętości mieszanki żywieniowej, w porównaniu do chorych ze zmniejszeniem lub brakiem zmian tej objętości, odpowiednio -4,7 vs -1,9 l/tydz., p = 0,04. Po 12 miesiącach od zakończenia stosowania teduglutylu objętość mieszanki odżywczej także była wyższa w podgrupie INC, odpowiednio 11,9 vs 5,7 l/tydz., p = 0,001. W podgrupie INC w 3., 6. i 12. miesiącu od zakończenia stosowania teduglutylu odnotowano istotnie większą objętość ŻP niż w momencie przerwania tej terapii. Z kolei w podgrupie NEUT/DEC nie stwierdzono istotnych różnic między objętościami w analizowanych punktach czasowych. W żadnym z punktów czasowych próby nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi podgrupami pod względem osiągniętych wartości BMI.

W populacji chorych z odpowiedzią na terapię nie stwierdzono istotnych różnic w redukcji objętości mieszanki żywieniowej podczas leczenia teduglutydem pomiędzy wyróżnionymi podgrupami. Podobnie jak w populacji ogólnej w podgrupie INC objętość mieszanki odżywczej w poszczególnych punktach czasowych próby była istotnie (p < 0,001) wyższa niż tuż po zakończeniu terapii teduglutydem – różnic takich nie odnotowano w podgrupie NEUT/DEC. W 12. miesiącu od zakończenia leczenia objętość ŻP była istotnie wyższa w podgrupie INC w odniesieniu do podgrupy NEUT/DEC, odpowiednio 10,9 vs 4,7 l/tydz., p = 0,003.

Bezpieczeństwo

Łączna liczba zakażeń, przyjęć do szpitala oraz wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym w populacji ogólnej wynosiła 25 u 37 pacjentów, z medianą 0 (IQR: 0-1) – 14 powikłań stwierdzono u 3 chorych z podgrupy INC (mediana = 0, zakres: 0-6), a 11 u 7 pacjentów z podgrupy NEUT/DEC (mediana = 0; zakres: 0-3). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ($p = 0,12$).

Liczba zakażeń krwi, przyjęć do szpitala oraz wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym w populacji chorych z odpowiedzią na teduglutyd wyniosła 18 u 25 pacjentów, z medianą 0 (IQR: 0-0,25). Istotnie więcej powikłań zaobserwowano w podgrupie INC w odniesieniu do podgrup NEUT/DEC, odpowiednio 13 u 3 chorych i 5 u 3 pacjentów ($p = 0,05$). Wśród powikłań u chorych z podgrupy INC znalazły się wielokrotne hospitalizacje, a u pacjentów z grupy NEUT/DEC 4 hospitalizacje i jedno zakażenie krwi. Częstość powikłań na osobę na rok także była znamienne większa w podgrupie INC, odpowiednio 1,5 vs 0,38, $p < 0,01$.

1.7. Badania bez randomizacji

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego, połączonego z wyszukiwaniem doniesień konferencyjnych, odnaleziono 10 badań bez randomizacji, które oceniały efektywność kliniczną teduglutylu u chorych z zespołem krótkiego jelita (ZKJ): *Compher 2015*, *Compher 2015a*, *Gardner 2016*, *Gill 2016*, *Iturrino 2015*, *Lam 2016*, *Petruccelli 2015*, *Solar 2015*, *Ukleja 2014* (opisane w doniesieniach konferencyjnych *Ukleja 2014*, *Ukleja 2014a* i *Ukleja 2016*) oraz *Zyczynski 2015*.

Badanie *Iturrino 2015* było badaniem z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemiennym, w którym oceniano wpływ teduglutylu na funkcję motoryczną przewodu pokarmowego, zdolność absorpcyjną jelit i wchłanianie monosacharydów u 8 pacjentów z zespołem krótkiego jelita, w porównaniu do placebo. Ponieważ w publikacji do tej próby nie odnaleziono w ocenie skuteczności klinicznej poszukiwanych punktów końcowych i okres stosowania dotyczący skuteczności leku wyniósł tylko 7 dni, w raporcie przedstawiono jedynie dane na temat bezpieczeństwa. Były one zaprezentowane zbiorczo dla wydzielonych grup, więc próbę *Iturrino 2015* opisywano dalej jako badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, w którym każdy z chorych otrzymał teduglutyd.

Głównym punktem końcowym próby *Lam 2016* była ocena możliwości całkowitego zaprzestania podawania pacjentom pozajelitowo składników odżywczych i płynów dożylnych (autonomia pokarmowa). Ponadto oceniano także redukcję objętości mieszaniny żywieniowej lub liczby dni jej podawania. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy otrzymywali teduglutyd w latach 2009-2015 – łącznie do badania włączono 18 chorych z jednego ośrodka (w tym 5 chorych, którzy uczestniczyli w próbach *STEPS* i *STEPS-2*). W badaniu *Ukleja 2014* przedstawiono informacje dotyczące pacjentów z pojedynczego ośrodka badawczego. Do analizy włączono 6 chorych, u których oceniono korzyści z krótko- i długotrwałego stosowania teduglutylu (w okresie od kwietnia 2013 r. do marca 2014 r.). Dalszą sytuację terapeutyczną i kliniczną jednego z tych chorych przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Ukleja 2016* (pacjent nr 6). W próbie *Compher 2015* przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teduglutylu z jednego ośrodka badawczego. Opisano serię 7 przypadków – 2 chorych uczestniczących wcześniej w opisanych badaniach klinicznych z randomizacją (przy czym okres obserwacji w ich przypadku przekraczał okres prób z randomizacją) oraz 5 pacjentów leczonych teduglutylem po jego wprowadzeniu na rynek w grudniu 2012 r. Serię przypadków z jednego ośrodka przedstawiono także w próbie *Gill 2016* – w badaniu opisano skuteczność i bezpieczeństwo terapii teduglutylem u 5 chorych z ZKJ.

W próbie *Petruccelli 2015* zaprezentowano dane dla 52 chorych, dla których informacje o stosowaniu teduglutylu pozyskano z bazy danych *Specialized Infusion Pharmacy (SIP) Service*. Baza danych SIP została ustanowiona, aby zbierać dane na temat zapotrzebowania na mieszaninę żywieniową w celu zapewnienia chorym maksymalnych korzyści ze stosowanego leczenia poprzez minimalizowanie uzależnienia pacjenta od żywienia pozajelitowego i promowania doustnego przyjmowania składników odżywczych i płynów.

Badanie *Gardner 2016* było jedyną próbą bez randomizacji, w której przedstawiono porównanie dwóch grup – pacjentów otrzymujących tylko żywienie pozajelitowe oraz opiekę medyczną (MNM, z ang. *medical and nutrition management*) oraz chorych, którym do takiego schematu dołączono leczenie teduglutylem. Zaprezentowane dane na temat skuteczności terapii dotyczyły chorych biorących udział w rehabilitacyjnym programie w ambulatoryjnym ośrodku leczenia schorzeń przewodu pokarmowego.

Pozostałe 3 badania (*Compher 2015a*, *Solar 2015* i *Zyczynski 2015*) były opisami przypadków chorych z zespołem krótkiego jelita, w których przedstawiono szczegółowe informacje na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowanej terapii teduglutylem. Autorzy próby *Compher 2015a* przedstawili opis jednego przypadku chorego, który uczestniczył wcześniej w badaniach klinicznych nad teduglutylem (od marca 2009 r.), a następnie po ich zakończeniu (w lipcu 2013 r.) nadal kontynuował przyjmowanie leku (łączny okres terapii teduglutylem wyniósł 4,75 lat) wraz z oceną bezpieczeństwa. W publikacji *Solar 2015* zamieszczono opis przypadku 1 pacjentki, u której podczas terapii teduglutylem uzyskano autonomię pokarmową, nie przedstawiono jednak oceny bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W próbie *Zyczynski 2015* zaprezentowano opis przypadku chorej, u której zdiagnozowano przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowatego, a która przyjmowała teduglutylid, ocenie poddając wyłącznie bezpieczeństwo tej terapii.

Należy zauważyć, że we wszystkich opisanych przypadkach chorzy otrzymywali leczenie teduglutylem przez okres dłuższy niż miało to miejsce w badaniach z randomizacją.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań.

Tabela 60. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylu.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych	Ramy czasowe badania; okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Compher 2015</i>	seria przypadków	IVC/4/8	7	bd.	1 (Stany Zjedno-	Brak wsparcia finansowego

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych	Ramy czasowe badania; okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Compher 2015a</i>	opis przypadku	IVD/nd.	1	4,75 lat*	1	ze źródeł zewnętrznych Brak wsparcia finansowego ze źródeł zewnętrznych
<i>Gardner 2016</i>	prospektywno-retrospektywne [#] badanie z grupą kontrolną	IVC/nd. ^{^^^}	18	1980-2015 [@] ; bd.	1 (Stany Zjednoczone)	bd.
<i>Gill 2016</i>	retrospektywna seria przypadków	IVC/nd. ^{^^^}	5 ^{###}	od 2013 r. ^{###} ; bd.	1 (Stany Zjednoczone)	bd.
<i>Iturrino 2015</i>	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej [^]	IVA/7/8	8	bd.; 7 dni ^{**}	1 (Stany Zjednoczone)	NPS Pharmaceuticals
<i>Lam 2016</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	IVA/nd. ^{^^^}	18	2009-2015; bd.	1 (Stany Zjednoczone)	Brak wsparcia finansowego ze źródeł zewnętrznych
<i>Petrucelli 2015</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	IVA/nd. ^{^^^}	52	bd.; 38,5 tygodnia (zakres: 3,9-86,4) ^{^^}	bd.	NPS Pharmaceuticals, INC., Bedminster, NJ.
<i>Solar 2015</i>	opis przypadku	IVD/nd.	1	bd.	1	bd.
<i>Ukleja 2014 (Ukleja 2014, Ukleja 2014a i Ukleja 2016)</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	IVA/nd. ^{^^^}	6	bd.; średnio 6,2* miesiąca (zakres: 1-12) ^{***}	1	Brak wsparcia finansowego ze źródeł zewnętrznych
<i>Zyczynski 2015</i>	opis przypadku	IVD/nd.	1	bd.	1	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** każda z interwencji (TED lub PBO) była stosowana przez 7 dni, z 14-dniowym okresem wymywania (*ang. washout*) przed zmianą terapii;

*** w doniesieniu konferencyjnym *Ukleja 2016* odnaleziono informacje o chorym, u którego przerwano stosowanie terapii TED ze względu na niedrożność jelita cienkiego; przyjęto, że jest to pacjent nr 6 z badania *Ukleja 2014*, u którego wznowiono terapię TED (łącznie przez 26 miesięcy);

@ wstępna diagnoza ZKJ;

retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów;

8/22 (36%) spełniło kryteria kwalifikujące do leczenia teduglutydem, ale u 3 nie rozpoczęto terapii z uwagi na ograniczenia ubezpieczenia zdrowotnego;

do momentu tworzenia doniesienia konferencyjnego;

^ badanie *Iturrino 2015* było prospektywną próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w układzie naprzemiennym, jednak z uwagi na brak opisanie w nim punktów końcowych dotyczących skuteczności leku, które przedstawiono we włączonych badaniach z randomizacją oraz przedstawienie danych na temat bezpieczeństwa łącznie dla wydzielonych grup, opisano go w niniejszym rozdziale jako prospektywne badanie bez grupy kontrolnej;

^^ średni czas trwania terapii TED;

^^^ z uwagi na ograniczone dane o metodyce prób przedstawione w doniesieniach konferencyjnych odstąpiono od oceny jakości.

Większość analizowanych badań nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych. Tylko próby *Iturrino 2015* i *Petruccelli 2015* były sponsorowane przez NPS Pharmaceuticals. W badaniach *Gardner 2016*, *Gill 2016*, *Solar 2015* i *Zyczynski 2015* nie przedstawiono informacji o źródłach finansowania.

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące przepływu chorych we włączonych badaniach bez randomizacji. W żadnej z analizowanych prób nie przedstawiono informacji na temat chorych utraconych z obserwacji (ang. *lost to follow-up*).

Tabela 61. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Compher 2015</i>	opis serii 7 przypadków; autorzy wskazali, że część chorych, którzy byli potencjalnymi kandydatami do terapii teduglutylidem zrezygnowała przed rozpoczęciem leczenia: z powodu lęku przed igłami (n = 2), obawy przed zwiększeniem rozmiarów stomii (n = 1), obaw związanych z koniecznością przeprowadzenia badań (m.in. kolonoskopii) przed rozpoczęciem leczenia
<i>Compher 2015a</i>	opis pojedynczego przypadku
<i>Gardner 2016</i>	włączono 18 chorych przyjmujących teduglutyd w ośrodku prowadzącym badanie i spełniających założone kryteria – nie wiadomo ilu pacjentów włączono do poszczególnych grup i uwzględniono w opisie wyników
<i>Gill 2016</i>	opis serii 5 przypadków; autorzy wskazali, że spośród 22 pacjentów z ZKJ z ośrodka badawczego 14 chorych nie spełniło kryteriów kwalifikacji do terapii teduglutylidem (stwierdzono u nich: jelito krótkie z cechami obstrukcji, wołę do poddania się przeszczepowi, czas żywienia pozajelitowego < 6 miesięcy czy nadużywanie tytoniu i nowotwór w wywiadzie); pozostałych 3 pacjentów nie rozpoczęło terapii z uwagi na ograniczenia ubezpieczenia zdrowotnego
<i>Iturrino 2015</i>	spośród 18 pacjentów leczonych w ośrodku prowadzącym badania skryningowi poddano 8 pacjentów, wszyscy zostali włączeni do próby i ukończyli ją w całości
<i>Lam 2016</i>	zidentyfikowano 18 chorych przyjmujących teduglutyd w ośrodku prowadzącym badanie – w opisie wyników uwzględniono wszystkich chorych
<i>Petruccelli 2015</i>	do analizy włączono 52 chorych – w opisie wyników uwzględniono wszystkich chorych
<i>Solar 2015</i>	opis pojedynczego przypadku
<i>Ukleja 2014</i>	zidentyfikowano 19 chorych z zespołem krótkiego jelita, spośród, których do analizy włączono 6 pacjentów leczonych teduglutylidem (w tym jednego, który zakończył terapię z powodu niedrożności jelit); teduglutylidu nie stosowało 13 pacjentów (2 z powodu stwierdzonego niedawno nowotworu, 1 ze względu na niedawny zabieg chirurgiczny, 1 z uwagi na ogromne poszerzenie jelita cienkiego, 1 z powodu braku ubezpieczenia i 8 ze względu na brak zainteresowania tą formą terapii)
<i>Zyczynski 2015</i>	opis pojedynczego przypadku

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do analizowanych badań włączono pacjentów z zespołem krótkiego jelita, którzy w większości przypadków byli leczeni w ośrodku prowadzącym próbę (w prospektywnym badaniu *Iturrino 2015* tylko część chorych z ośrodka badawczego wyraziła chęć uczestnictwa w próbie) lub w badaniu *Petruccelli*

2015 – informacje dla nich pozyskano z bazy danych. Najczęściej byli to pacjenci objęci specjalną opieką np. programem rehabilitacyjnym w próbie *Lam 2016* lub *Gardner 2016* czy programem domowego żywienia pozajelitowego w badaniu *Iturrino 2015*. W badaniu *Compher 2015* wymagano dodatkowo, aby pacjenci byli ubezpieczeni lub posiadali zabezpieczenie finansowe umożliwiające pokrycie dodatkowych kosztów terapii.

W większości analizowanych badań nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia. W próbie *Compher 2015* czynnikiem wykluczającym była planowana operacja przywracająca ciągłość przewodu pokarmowego lub okres mniej niż 6 miesięcy od zabiegu chirurgicznego. Najszerzej kryteria wykluczenia określono w badaniu *Iturrino 2015* – obejmowały one m.in. hospitalizację w ciągu miesiąca przed włączeniem, różne choroby współtowarzyszące (np. cukrzyca, aktywna choroba Crohna czy nowotwór złośliwy), ściśle sprecyzowane ustalenia co to ustabilizowanych dawek różnych leków w danym okresie przed skryningiem, a także wcześniejsze stosowanie teduglutylu czy alergia na niego (szczegółowe dane zamieszczone w tabeli). Dokładne informacje na ten temat podano także w próbie *Gill 2016* – nie włączano do niej pacjentów z jelitem krótkim z cechami obstrukcji, chorych wyrażających chęć poddania się przeszczepowi, pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe krócej niż 6 miesięcy oraz chorych nadużywających wcześniej tytoniu lub z nowotworem w wywiadzie.

W badaniach przedstawiających opisy przypadków nie zdefiniowano kryteriów włączenia ani wykluczenia.

Informacje na temat kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w analizowanych badaniach przedstawiono zbiorczo w tabeli poniżej.

Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniach bez randomizacji włączonych do analizy oceny efektywności klinicznej teduglutylu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Compher 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ZKJ leczeni teduglutylidem w ośrodku prowadzącym badanie (w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu teduglutylu na rynek) • posiadanie ubezpieczenia zdrowotnego lub zabezpieczenia finansowego umożliwiającego pokrycie dodatkowych kosztów terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • planowany zabieg chirurgiczny przywracający ciągłość przewodu pokarmowego lub chorzy z zabiegiem chirurgicznym w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania
<i>Compher 2015a</i>		nd.
<i>Gardner 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ZKJ (wstępna diagnoza między 1980-2015; ZKJ zdefiniowano jako długość pozostałego jelita cienkiego < 200 cm; potwierdzona zapisem śródoperacyjnym, zewnętrznymi danymi i seriami rentgeno- 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	gramów jelita cienkiego) <ul style="list-style-type: none"> uczestnicy rehabilitacyjnego programu ambulatoryjnego ośrodka schorzeń przewodu pokarmowego co najmniej dwie wizyty gastroenterologiczne między 2006 a 2015 	
<i>Gill 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ, którzy rozpoczęli leczenie teduglutydem 	<ul style="list-style-type: none"> jelito krótkie z cechami obstrukcji wola do poddania się przeszczepowi czas żywienia pozajelitowego < 6 miesięcy nadużywanie tytoniu i nowotwór w wywiadzie
<i>Iturrino 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ, zależni od domowego żywienia pozajelitowego (HPN, z ang. <i>home parenteral nutrition</i>) leczeni teduglutydem, którzy wyrazili chęć uczestnictwa w badaniu uczestnicy programu domowego żywienia pozajelitowego prowadzonego przez <i>Mayo Clinic</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża, starania o zajście w ciążę, laktacja, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku wcześniejsze stosowanie teduglutylu lub potencjalna alergia na lek lub jego składowe cukrzyca, aktywna choroba Crohna, zapalenie trzustki, pierwotne zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min), enteropatia poradiacyjna, twardzina skóry, choroba trzewna, spruce tropikalna, przewlekła pseudo-niedrożność w wywiadzie nowotwór złośliwy – obecnie lub w wywiadzie hospitalizacja w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania stosowanie oktreotydu, glutaminy IV, hormonu wzrostu lub czynników wzrostu takich jak natywne GLP-2 w ciągu 12 tygodni przed włączeniem, a także leków w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem stosowanie wyrobów tytoniowych w ciągu 4 tygodni przed skryningiem lub doustnych kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych bądź aspiryny na tydzień przed skryningiem stosowanie sztucznych substancji słodzących (np. Splenda [sakraloza] lub Nutrasweet [aspartam], laktuloza, mannitol) na 2 dni przed punktami pomiarowymi niestabilne dawki infliksymabu, azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu czy sirolimusu w ciągu ≥ 8 tygodni przed włączeniem i podczas trwania badania stabilne dawki leków moczopędnych oraz doustnych rozтворów nawadniających w ciągu ≥ 4 tygodni przed włączeniem i podczas trwania badania stabilne dawki leków hamujących perystaltykę jelit oraz wydzielania w ciągu 2 dni przed włączeniem i podczas trwania badania
<i>Lam 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ uczestniczący w programie rehabilitacyjnym ośrodka prowadzącego badanie, leczeni teduglutydem w latach 2009-2015 (w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu teduglutylu na rynek) 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<i>Petruccelli 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ leczeni teduglutydem, dla których dane były dostępne w bazie <i>Specialized Infusion Pharmacy (SIP) Service</i> 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<i>Solar 2015</i>		nd.
<i>Ukleja 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ leczeni teduglutydem w ośrodku prowadzącym badanie 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<i>Zyczynski 2015</i>		nd.

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółowe informacje na temat wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych pacjentów z analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do analizy oceny skuteczności klinicznej teduglutylidu.

Badanie	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]	Przyczyna resekcji jelita (%)	Chorzy ze stomią (%); rodzaj	Objętość ŻP (zakres) [l/tydz.]	Czas trwania ŻP (zakres) [jednostka]
<i>Compher 2015</i> (N = 7)	62* (41-75)	3 (43%)*	25-125^^	ChN 3 (43%)*#	3 (43%)*^^^; ileostomia (2), jejunostomia (1)	12,5 (1,29-30,8)*	bd.
				ChC 1 (14%)*			
				Inne 3 (43%)*			
<i>Compher 2015a</i> (N = 1)	63	1 (100%)	< 100	zakrzepica żyły wrotnej (ChN)	+; jejunostomia ^{&}	30,8*	7,4*
<i>Gardner 2016</i> (N = 18**)	53,5 (27-78; SD: 14,4)	5 (28%)*	42 (SD: 31) vs 89 (SD: 58)***	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Gill 2016</i> (N = 5)	bd.	bd.	bd.	bd.	6*/22 ^{###} (27%); bd.	bd.	bd.
<i>Iturrino 2015</i> (N = 8)	54 (SD: 13)	4 (50%)*	63 (SD: 12)	ChN 1 (20%)	bd.	bd.	2,4-27,3 [lat]
				ChC 4 (50%)			
				Inne 3 (38%)*			
<i>Lam 2016</i> (N = 18)	47 (20-81)	7 (39%)*	63* (6-137)^	ChN 7 (39%)*	4 (22%)*; bd.	12* (3-30)	bd.
				ChC 7 (39%)*			
				SJ 2 (11%)*			
				Inne 2 (11%)*			
<i>Petrucelli 2015</i> (N = 52)	55 (25-76)	21 (40%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Solar 2015</i> (N = 1)	24	0 (0%)	60 cm jelita czczego i 3 cm jelita krętego	kałowe zapalenie otrzewnej z licznymi perforacjami jelit (Inne)	+; ileostomia i jejunostomia	10 [§]	bd.
<i>Ukleja 2014</i> (N = 6)	45,8 (26-71)	2 (33%)*	75* (ok. 30 do ok. 120)	ChN 3 (50%)*	3 (50%)*; ileostomia (2), kolostomia (1)	6,2* (1-8)	1,5-14 [lat]
				Inne 3 (50%)*			
<i>Zyczynski 2015</i>	69	0 (0%)	bd.	katastroficzne zdarzenie za-	+; ileostomia	bd. [%]	bd.

Badanie	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]	Przyczyna resekcji jelita (%)	Chorzy ze stomią (%); rodzaj	Objętość ŻP (zakres) [l/tydz.]	Czas trwania ŻP (zakres) [jednostka]
(N = 1)				krzepowozatorowe w jamie brzusznej, prowadzące do martwicy jelit			

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** większość danych przedstawiono łącznie dla obu analizowanych grup;
- *** chorzy leczeni teduglutydem vs pacjenci nie otrzymujący takiej terapii, p = 0,05;
- # w tym zawąt;
- ## pacjenci wyjściowo rozważani jako potencjalni kandydaci do rozpoczęcia terapii teduglutydem;
- ^ dla dwóch chorych nieznaną;
- ^^ z uwagi na niedokładne dane przedstawione w publikacji przedstawiono jedynie zakres;
- ^^^ podano, że dodatkowo u jednego chorego nie występowała ciągłość przewodu pokarmowego, ale nie sprecyzowano czy występowała u niego stomia poprzez określenie jej rodzaju;
- & mały kikut odbytnicy pozostawał w ciągłości z jelitem czczym (*a small rectal stump remained out of continuity with the jejunum*);
- \$ chora otrzymywała również żywienie dojelitowe 4 l/tydzień;
- % chora wymagała podawania ŻP przez 12 godzin/dzień;
- ChN – choroba naczyniowa; ChC – choroba Crohna; SJ – skręt jelit.

łącznie w analizowanych badaniach bez randomizacji uwzględniono 117 pacjentów, w tym po 1 pacjencie w 3 próbach będących opisami przypadku. W większości badań analizujących większą liczbę chorych średni wiek był podobny i mieścił się w zakresie około 46-55 lat; nieco starszych pacjentów (średni wiek 62 lata) włączono jedynie w próbie *Compher 2015*. Większość chorych z opisów przypadków to pacjenci po 60. roku życia – jedynie w publikacji *Solar 2015* przedstawiono 24-letnią chorą. Odsetek mężczyzn w analizowanych badaniach wynosił 28-50%. Najczęstszymi przyczynami resekcji jelita były: choroba naczyniowa i choroba Crohna (co najmniej 50% pacjentów). W większości badań średnia długość pozostałego jelita cienkiego była zbliżona i mieściła się w zakresie 63-75 cm (*Iturrino 2015, Lam 2016 i Ukleja 2014*) – w próbie *Gardner 2016* była ona nieco mniejsza u pacjentów leczonych teduglutydem (42 cm) i większa u pacjentów nie otrzymujących takiej terapii (89 cm). Każdy z pacjentów opisywanych jako pojedynczy przypadek miał wykonaną stomię, z kolei w badaniach uwzględniających większą liczbę pacjentów odsetek chorych ze stomią wynosił 22-50%. Średnia objętość żywienia pozajelitowego w analizowanych próbach, niebędących opisami przypadków, mieściła się w zakresie 6,2-12,5 l/tydzień.

1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach interwencję stanowił teduglutyd. W części badań określono dokładnie stosowaną dawkę (0,05 mg/kg/dzień w próbach *Compher 2015* [u jednego pacjenta 0,025 mg/kg/dzień], *Compher 2015a, Gill 2016, Iturrino 2015* oraz *Solar 2015*, a także 4,2 mg/dzień u pacjenta nr 6 z badania *Ukleja 2014*, opisanego szczegółowo w doniesieniu konferencyjnym *Ukleja 2016*). W pozostałych badaniach nie podano informacji o stosowanej dawce leku, jednak uwzględniono je w niniejszej analizie, gdyż przedstawiają dane na temat efektywności praktycznej. W bada-

niach, w których przedstawiono informacje na temat czasu trwania leczenia teduglutylem, okres ten mieścił się w zakresie od 7 dni do 4,75 roku (danych takich nie przedstawiono jedynie w badaniach *Gardner 2016*, *Lam 2015* i *Zyczynski 2015*).

Szczegółowe informacje o interwencji stosowanej w próbach zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 64. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylu.

Badanie	Interwencja
<i>Compher 2015</i>	teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień (u jednego chorego 0,025 mg/kg/dzień) jako interwencja stosowana średnio przez 15,3* miesięcy [^] ; u jednego pacjenta nastąpiło zredukowanie dawki o połowę, a u innego terapię przerwano z powodu AEs (reakcje w miejscu iniekcji)
<i>Compher 2015a</i>	teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień (jako interwencja stosowana w ramach badania klinicznego III fazy) przez 4,75 lat
<i>Gardner 2016</i>	teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce i okresie leczenia), dodany do żywienia pozajelitowego oraz opieki medycznej (MNM, z ang. <i>medical and nutrition management</i>) lub tylko MNM
<i>Gill 2016</i>	teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień (nie podano informacji o okresie leczenia)
<i>Iturrino 2015</i>	teduglutyd podskórnie w dawce 0,05 mg/kg/dzień podawany przez 7 dni ^{^^}
<i>Lam 2016</i>	teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce i okresie leczenia); żaden chory nie przerwał leczenia z powodu AEs
<i>Petrucelli 2015</i>	teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce); średni czas trwania leczenia: 38,5 (zakres: 3,9-86,4) tygodnia
<i>Solar 2015</i>	teduglutyd podskórnie w dawce 0,05 mg/kg/dzień przez 28 tygodni
<i>Ukleja 2014</i>	teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce); średni czas trwania leczenia: 6,2* (zakres: 1-12) miesięcy; u jednego pacjenta zredukowane dawkę (z powodu obrzęku stomii), a u innego pacjenta nastąpiło przerwanie leczenia z powodu AEs (nieδροżność jelita cienkiego)**
<i>Zyczynski 2015</i>	teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce i okresie leczenia); po diagnozie mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowego terapia została przerwana

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** u chorego tego teduglutylu podawano podskórnie w dawce początkowej 4,2 mg/dzień, czas trwania terapii: 26 miesięcy; z powodu nieδροżności stomii wymagającej interwencji chirurgicznej konieczne było chwilowe przerwanie terapii; dodatkowo stosowano leczenie objawowe (leki antycholinergiczne, zmniejszające ilość gazów jelitowych, metronidazol oraz rifaksymina) (*Ukleja 2016*);

[^] czas stosowania teduglutylu mieścił się w zakresie 0,03-58 miesięcy (n = 5);

^{^^} ponieważ w publikacji do tej próby nie odnaleziono wyników odnośnie punktów końcowych dotyczących skuteczności leku, które opisano w przypadku prób z randomizacją włączonych do raportu, w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane na temat bezpieczeństwa – były one zaprezentowane zbiorczo dla wydzielonych grup (teduglutylu i placebo), więc próbę opisano jako badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, w którym każdy z chorych otrzymał teduglutylu.

1.7.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach, z wyjątkiem *Iturrino 2015* (nie przedstawiono w nim oceny punktów końcowych, które poddano analizie w części dotyczącej badań z randomizacją; w dodatku w protokole badania nie dopuszczano zmian objętości podawanego żywienia pozajelitowego do momentu zakończenia próby) oraz *Zyczynski 2015* (przedstawiono jedynie opis przypadku mięsaka prążkowanokomórkowego podczas stosowania teduglutylu-

du, bez danych na temat skuteczności). Aby zapewnić czytelność danych, informacje z prób przedstawiających opisy przypadków oraz dane z badania z grupą kontrolną *Gardner 2016* zaprezentowano oddzielnie.

1.7.4.1. Odpowiedź na leczenie

W części prób przedstawiono wyniki na temat więcej niż 20% redukcji objętości żywienia pozajelitowego, którą we włączonych do niniejszej analizy badaniach bez randomizacji określano jako odpowiedź na leczenie. Dane te zaprezentowano w poniższej tabeli – dodano do niej także wyniki z próby *Gill 2016*, jednak zaznaczyć należy, że w badaniu tym przedstawiono informacji na temat co najmniej 25% redukcji objętości ŻP.

Tabela 65. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie, badania bez randomizacji.

Badanie	Odpowiedź na leczenie		
	N	n	%
<i>Compher 2015</i>	7	5*	71%*
<i>Gill 2016</i> [^]	5	5	100%
<i>Ukleja 2014</i>	6**	6	100%
Opisy przypadków			
<i>Compher 2015a</i>	chory uzyskał 45% redukcję objętości ŻP po 36* miesiącach terapii TED		
<i>Solar 2015</i>	chora uzyskała 100% redukcję objętości ŻP po 28 tygodniach terapii TED ^{^^}		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jeden chory uzyskał 100% redukcję objętości ŻP po 19 miesiącach terapii TED (pacjent nr 6);

[^] przedstawiono dane na temat > 25% redukcji objętości ŻP; pacjenci uzyskali co najmniej 29% redukcję;

^{^^} redukcji o 100% uległa również objętość żywienia dojelitowego.

W badaniach bez randomizacji, niebędących opisami pojedynczych przypadków, odpowiedź na leczenie stwierdzono u 71% i 100% chorych, odpowiednio w próbach *Compher 2015* oraz *Gill 2016* i *Ukleja 2014*. Także we wszystkich analizowanych opisach przypadków pacjenci uzyskali większą niż 20% redukcję objętości podawanego żywienia pozajelitowego – nastąpiło to po 28 tygodniach i 36 miesiącach stosowania teduglutylu (odpowiednio *Solar 2015* i *Compher 2015a*).

1.7.4.2. Uzyskanie autonomii pokarmowej

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, którzy podczas stosowania teduglutylidu uzyskali autonomię pokarmową.

Tabela 66. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową, badania bez randomizacji.

Badanie	Uzyskanie autonomii pokarmowej		
	N	n	%
<i>Compher 2015</i>	7	2 ^{*^}	29%*
<i>Gill 2016</i> [#]	5	3	60%
<i>Lam 2016</i>	18	10 ^{**}	55%
<i>Ukleja 2014</i>	6	5 ^{^^}	83%
<i>Petruccelli 2015</i>	52	9	17,3%
Opisy przypadków			
<i>Compher 2015a</i>	chory nie uzyskał niezależności od ŻP		
<i>Solar 2015</i>	chora uzyskała niezależność od ŻP po 28 tygodniach terapii TED		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** u 6 chorych odpowiednie odżywianie i nawodnienie było zapewnione przez podaż doustną, u 4 chorych konieczna było zastosowanie rurki do żywienia; wszyscy chorzy wymagali dodatkowej suplementacji elektrolitami oraz witaminami; 9 chorych posiadało zachowaną ciągłość jelita, z medianą długości pozostałego jelita cienkiego 50 cm (zakres: 15-106);

w treści doniesienia konferencyjnego podano wartość 80%, jednak po zestawieniu jej z danymi z tabeli zamieszczonej w doniesieniu uznano ją za nieprawidłową;

^ chorzy Ci uzyskali autonomię pokarmową po 6 i 7 miesiącach terapii TED – u pierwszego z nich po kolejnych 6 miesiącach zakończono terapię TED (z powodu zakończenia badania, w którym uczestniczył) i w momencie tworzenia publikacji 7 lat utrzymywał tę autonomię, natomiast druga pacjentka utrzymywała autonomię w momencie publikacji rok po zaprzestaniu przyjmowania żywienia pozajelitowego, nadal otrzymując teduglutyd;

^^ jeden chory uzyskał niezależność od ŻP po 19 miesiącach terapii TED (pacjent nr 6).

Odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię od żywienia pozajelitowego mieścił się w przedziale od około 17% do 83%. W próbie *Lam 2015* podano dodatkowo, że mediana czasu do uzyskania niezależności od żywienia pozajelitowego u 10 chorych wyniosła 8 miesięcy (zakres: 3-36 miesięcy). Z kolei w badaniu *Gill 2016* chorzy osiągnęli autonomię po średnio 202 dniach terapii teduglutylidem. Także w publikacji *Solar 2015* opisywana chora mogła całkowicie zaprzestać przyjmowania żywienia pozajelitowego, co nastąpiło po 28 tygodniach terapii teduglutylidem.

1.7.4.3. Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego

W badaniu *Compher 2015*, *Gardner 2016*, *Lam 2016* oraz *Petruccelli 2015* podano także informacje o odsetku chorych z poszczególną dodatkową liczbą dni bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego.

Tabela 67. Liczba i odsetek chorych z poszczególną liczbą dodatkowych dni bez konieczności podawania ŻP; badania bez randomizacji.

Badanie	Liczba i odsetek chorych z daną liczbą dni bez konieczności podawania ŻP		
	≥ 1	≥ 2	≥ 3
<i>Compher 2015</i> (N = 7)	3 (42,3%)*	bd.	2 (28,6%)*
<i>Lam 2016</i> (N = 18)	14 (78%)^	bd.	bd.
<i>Petruccelli 2015</i> (N = 52)	23 (44,2%)	20 (38,5%)	15 (28,8%)
Badanie z grupą kontrolną			
<i>Gardner 2016</i> (N = 18)	w grupie pacjentów stosujących tylko żywienie pozajelitowe i objętych opieką medyczną nie stwierdzono zmian w liczbie dni przyjmowania żywienia pozajelitowego, podczas gdy u pacjentów otrzymujących dodatkowo teduglutyd liczba ta zmniejszyła się o 1,5 na tydzień		

^ w tym 10 chorych, którzy uzyskali niezależność od ŻP;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Leczenie teduglutydem skutkowało uzyskaniem co najmniej jednego dodatkowego dnia bez konieczności przyjmowania żywienia pozajelitowego u około 42% pacjentów w próbie *Compher 2015*, u 44% chorych w badaniu *Petruccelli 2015* i 78% pacjentów w próbie *Lam 2016*. W próbie *Gardner 2016* odnotowano, że na skutek terapii teduglutydem liczba dni przyjmowania żywienia pozajelitowego zmniejszyła się o 1,5 na tydzień, podczas gdy w grupie kontrolnej nie nastąpiła żadna zmiana. W badaniu *Petruccelli 2015* podano z kolei, że średnia liczba dni podawania ŻP uległa redukcji o 0,5 (SD: 2,1) do 4,3 (SD: 1,6) na tydzień w ciągu 12 miesięcy terapii (dane dla 10 chorych).

1.7.4.4. Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe

We wszystkich badaniach oceniających skuteczność kliniczną, z wyjątkiem próby *Ukleja 2014*, podano dane na temat zmian tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe podczas stosowania teduglutylu – dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Zmiana tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe, badania bez randomizacji.

Badanie	Zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe [l/tydz.]		
	Przed TED	Po TED	Różnica
<i>Compher 2015</i> (N = 7)	12,5 (1,29-30,8)*	12,9 (0-49)*	0,4* [@]
<i>Lam 2016</i> (N = 18)	12* (3-30)	5,8* (0-35) ^{@@}	-6,2*^
<i>Petruccelli 2015</i> (N = 10)	bd.	bd.	-0,068 (SD: 0,7599)^^^

Opisy przypadków			
<i>Compher 2015a</i>	30,8*	14*	-16,8**
<i>Solar 2015</i>	10	0	-10*^^^
<i>Ukleja 2014</i> (pacjent nr 6 z badania <i>Ukleja 2014</i>)	6,4*	0	-6,4*###

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ mediana redukcji objętości płynów na tydzień wyniosła 4,5 (zakres: 0-16,8);

^^ po 12 miesiącach leczenia; po przeliczeniu z ml/tydzień;

^^^ po 28 tygodniach leczenia;

po 58 miesiącach leczenia;

po 19 miesiącach leczenia;

@ po uwzględnieniu chorych leczonych przez co najmniej kilkanaście miesięcy lub wyraźną redukcją procentową objętości mieszaniny żywieniowej dane wyniosły odpowiednio: przed TED 14,1: (3,55-30,8) l/tydz., po TED: 3,9 (0-14) l/tydz., różnica: -10,2 l/tydz.;

@@ tylko u jednego chorego nie nastąpiło zmniejszenie objętości, ale wzrost z 30 do 35 l/tydzień.

W badaniu *Lam 2016* odnotowano spadek średniej objętości przyjmowanego żywienia pozajelitowego o 6,2 l/tydz. W badaniu *Petruccelli 2015* podano natomiast, że średnia objętość mieszaniny żywieniowej u 10 chorych leczonych teduglutydem więcej niż 12 miesięcy spadła o około 0,07 l/tydz. – zaznaczyć należy przy tym, że tak mały spadek może wynikać z braku informacji odnośnie tego punktu końcowego u pozostałych 42 chorych leczonych krócej, wśród których raportowano redukcję dni stosowania żywienia pozajelitowego oraz przypadki autonomii pokarmowej. Z kolei średnia zmiana w próbie *Compher 2015* wskazuje na wzrost objętości żywienia pozajelitowego o 0,4 l/tydz. – w tym przypadku podkreślić trzeba, że w przeprowadzonych obliczeniach autorzy raportu uwzględnili 3 chorych, którzy według danych z publikacji byli leczeni od kilku dni do około półtora miesiąca. Natomiast uwzględnienie w obliczeniach danych tylko dla chorych leczonych długotrwale teduglutydem, wskazuje na średnią redukcję objętości żywienia pozajelitowego o około 10 l/tydz. Ponadto u każdego chorego analizowanego jako osobny przypadek odnotowano zmniejszenie objętości mieszaniny żywieniowej, która mieściła się w zakresie 6,4 do 16,8 l/tydz.

1.7.4.5. Dobowa diureza

Dane na temat zmian w dobowej diurezie odnaleziono w próbach *Compher 2015a* i *Solar 2015*. W pierwszym z badań po 52 miesiącach terapii teduglutydem produkcja moczu zwiększyła się nieznacznie z 1,09 do 1,1 l/dzień, natomiast w drugim z 1,12 do 1,65 l/dzień już po 28 tygodniach leczenia.

1.7.4.6. Zmiana masy ciała

Informacje o zmianie masy ciała z badań *Compher 2015a*, *Gardner 2016*, *Solar 2015* i *Ukleja 2014* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Zmiana masy ciała, badania bez randomizacji.

Badanie	Zmiana masy ciała [kg]		
	Przed TED	Po TED	Różnica
<i>Ukleja 2014</i>	w próbie podano jedynie, że u wszystkich chorych obserwowano wzrost lub stabilną masę ciała		
Badanie z grupą kontrolną			
<i>Gardner 2016</i>	w grupie chorych niestosujących teduglutylu stwierdzono wzrost masy ciała o średnio 1,3 (SD: 4,6) kg, natomiast u chorych leczonych teduglutylidem wzrost ten wyniósł 1,6 (SD: 3,4) kg		
Opisy przypadków			
<i>Compher 2015a</i>	78,9	74,3	-4,6* [Ⓜ]
<i>Solar 2015</i>	63,7	64,5	0,8* [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] po 28 tygodniach leczenia;

[Ⓜ] po 58 miesiącach leczenia.

W badaniu kohortowym *Ukleja 2014* podano tylko, że u chorych obserwowano wzrost lub stabilną masę ciała po średnio pół roku leczenia. Także u chorej opisywanej w badaniu *Solar 2015* po 28 tygodniach terapii odnotowano wzrost masy ciała. Również w próbie *Gardner 2016* w obu analizowanych grupach odnotowano wzrost masy ciała – w grupie teduglutylu średnio o 1,6 kg, a w grupie kontrolnej o 1,3 kg. Jedynie w badaniu *Compher 2015a* stwierdzono spadek masy ciała po 58 miesiącach terapii teduglutylidem.

1.7.5. Bezpieczeństwo

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania teduglutylu w warunkach standardowej praktyki lekarskiej oraz wynikające z odnalezionych opisów przypadków chorych zamieszczono w poniższej tabeli. Ogółem teduglutyd był dobrze tolerowany wśród chorych – do najczęstszych AEs należały ból brzucha, nudności czy powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową. U pojedynczych chorych obserwowano konieczność zakończenia terapii teduglutylidem z powodu AEs.

Tabela 70. Bezpieczeństwo, badania bez randomizacji.

Badanie	Ocena bezpieczeństwa
<i>Compher 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> u żadnego z 4 chorych, którzy byli leczeni TED w okresie 12 miesięcy nie odnotowano polipów podczas kolonoskopii AEs: ostre, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego przy kamicy żółciowej (2 cho-

Badanie	Ocena bezpieczeństwa
	rych), zwiększenie stomii (2), zasinienie w miejscu wstrzyknięcia u antykoagulowanego chorego (1), ostry ból brzucha, bez wyjścia stomijnego (1), nudności i martwica tłuszczowa w miejscu iniekcji (1), zwiększenie wagi, ściąganie (<i>welts</i>) i ból w miejscu iniekcji (1) <ul style="list-style-type: none"> • u jednego chorego nie stwierdzono żadnego AEs w odpowiedzi na terapię TED • u jednego chorego AEs doprowadziły do zakończenia terapii TED
<i>Gardner 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu podano, że na ostatniej wizycie kontrolnej bólu nie stwierdzono u 80% chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe, opiekę medyczną i teduglutyd w porównaniu do 37% pacjentów niestosujących teduglutynu; OR = 6,6 (95% CI: 2,3; 25,2), $p < 0,05$
<i>Gill 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odnotowano jeden zgon spowodowany wstrząsem septycznym (uznany za niezwiązany z leczeniem) • u żadnego z pacjentów nie stwierdzono obrzęku płuc, obstrukcji jelita czy reakcji w miejscu iniekcji, które zostałyby uznane za związane z terapią
<i>Iturrino 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AEs stwierdzono u 3 chorych: umiarkowany dyskomfort w jamie brzusznej; łagodne i samoograniczające się bóle głowy i nudności oraz postępujące zwiększenie obszaru stomii; łagodne zwiększenie obszaru stomii (po zakończeniu leczenia nastąpiła normalizacja rozmiaru stomii)
<i>Lam 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nie stwierdzono żadnego przypadku AEs, które doprowadziłyby do przerwania terapii TED
<i>Ukleja 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odnotowano 3 AEs: niedrożność jelita cienkiego u 1 chorego oraz obrzęk stomii u 2 pacjentów (u jednego z nich był on przyczyną redukcji dawki TED) • niedrożność jelita cienkiego była przyczyną przerwania terapii TED • nie odnotowano zaburzeń dróg żółciowych lub trzustki • w czasie 26 miesięcy terapii u chorego (pacjent nr 6) odnotowano: w pierwszym miesiącu terapii ból brzucha, wzdęcia i obrzęk stomii (nie wymagała redukcji TED); w pierwszym i trzecim miesiącu terapii wystąpiły samoograniczające się epizody niedrożności jelita cienkiego wymagające hospitalizacji; chwilowego przerwania terapii wymagał epizod mechanicznej niedrożności stomii; w 16. miesiącu terapii stwierdzono epizod przewodnienia (<i>fluid overload</i>) oraz zastoinowa niewydolność serca, która spowodowała zmniejszenie podaży dożylnych płynów bez konieczności redukcji dawki TED; odnotowano także łagodną niewydolność nerek (<i>Ukleja 2016</i>)
<i>Petruccelli 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze ($\geq 10\%$): ból brzucha, wymioty, biegunka, zmęczenie, odwodnienie oraz powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową
Opisy przypadków	
<i>Compher 2015a</i>	<ul style="list-style-type: none"> • w czasie 4,75 lat obserwacji u chorego odnotowano zastoinową niewydolność serca (3 dzień terapii), zwiększenie obszaru stomii, epizod hipomaniakalny (który się nie powtórzył), cholecysektomię z powodu przewlekłego zapalenia pęcherzyka żółciowego, tachykardię; u chorego nie zaobserwowano polipów; przyczyną śmierci chorego była nagła śmierć sercowa z powodu rozerwania i krwotoku blaszki miażdżycowej w prawej tętnicy wieńcowej
<i>Solar 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nie podano informacji na temat AEs podczas terapii TED
<i>Zyczynski 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • po diagnozie przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowego (<i>metastatic alveolar rhabdomyosarcoma</i>) w nosie i gardle terapia TED została przerwana z powodu potencjalnego ryzyka przyspieszenia wzrostu nowotworu • uznano, że związek leczenia z pojawieniem się zmiany nowotworowej jest mało prawdopodobny ze względu na krótki okres między rozpoczęciem terapii a rozpoznaniem nowotworu; rozważono ewentualny wpływ na jego wzrost poprzez uwalnianie IGF-1 • nowotwór uległ całkowitej regresji po zaprzestaniu terapii TED i wdrożeniu chemioterapii z udziałem doksorubicyny, winkrystyny i cyklofosfamid

1.8. Zestawienie wyników dotyczących chorych uzyskujących autonomię pokarmową

W niniejszym rozdziale w tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyjściowych charakterystyk kliniczno-demograficznych chorych z badań z randomizacją i prób bez randomizacji, którzy uzyskali autonomię pokarmową. Następnie dane te porównano z kryteriami włączenia ustalonymi w planowanym programie lekowym „LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM KRÓTKIEGO JELITA (ICD-10: K91.2)”, a także charakterystykami pacjentów z badania rejestrowego *BR 2016* z 4 polskich ośrodków badawczych w Skawinie, Łodzi, Warszawie i Olsztynie, których wyselekcjonowano z użyciem poszczególnych kryteriów tego programu lekowego (wykonana resekcja, objętość mieszanki żywionej ≤ 12 l/tydz. oraz konfiguracja przewodu pokarmowego typu I [z długością przewodu pokarmowego nie mniejszą niż 120 cm] II lub III [nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego], a także brak możliwości wykonania dalszej rekonstrukcji przewodu pokarmowego). Poszczególne wyróżnione powyżej typy konfiguracji przewodu pokarmowego oznaczają: I – całkowite wyłączenie jelita grubego, II – jelito cienkiego zespolone z poprzecznicą oraz III – odtworzenie ciągłości jelita cienkiego po wycięciu tylko jego części (*Pertkiewicz 2015*).

Tabela 71. Zestawienie wyjściowych charakterystyk kliniczno-demograficznych chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową w badaniach z randomizacją i badaniach bez randomizacji oraz pacjentów z badania BR 2016.

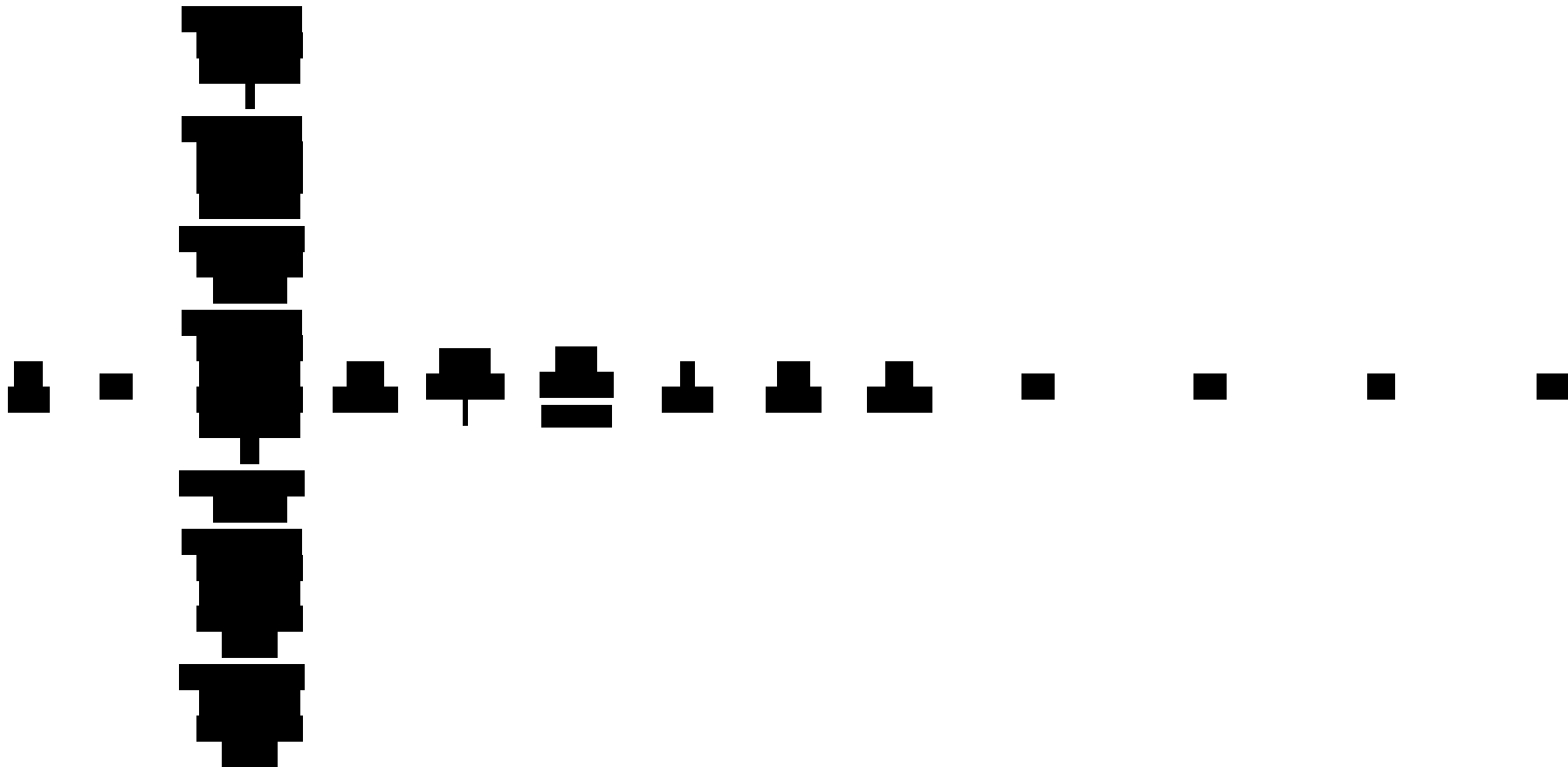
Źródło	Liczba chorych (n)	Przyczyna ZKJ	Wiek [lata]	Płeć	Długość jelita cienkiego [cm]	Obecność stomii	Ciągłość przewodu pokarmowego	Wyjściowa objętość ŻP [l/tydzień]	Czas od rozpoczęcia leczenia TED do momentu uzyskania autonomii [miesiące]	Czas leczenia TED; czas leczenia TED po uzyskaniu autonomii [miesiące]	Czas utrzymania autonomii	Zaprzestanie stosowania TED
Chorzy uzyskujący autonomię pokarmową opisani w publikacjach dotyczących badań bez randomizacji†												
Compher 2015	2	pęknięcie tętniaka aorty brzusznej	75	mężczyzna	70	NIE	TAK ^{&}	12,5	6	17*; 11*	> 7 lat	TAK
		uraz	70**	kobieta	45	NIE	TAK	9,6	7	19*; 12 [@]	12 [@] miesięcy	NIE
Lam 2016	10	niedokrwienie jelit (<i>intestinal ischemia</i>)	66	kobieta	55	NIE	TAK ^{&}	4,5	19	bd.	bd.	bd.
		skręt jelit	48	kobieta	50	NIE	TAK ^{&}	4,5	33	bd.	bd.	bd.
		niedokrwienie krezki (<i>mesenteric ischemia</i>)	46	kobieta	30	NIE	TAK ^{€€}	14	36	bd.	bd.	bd.
		niedokrwienie krezki (<i>mesenteric ischemia</i>)	47**	kobieta	15	NIE	TAK ^{&}	3	3	bd.	bd.	bd.
		niedokrwienie jelit (<i>intestinal ischemia</i>)	43**	kobieta	45	NIE	TAK [€]	2,7	10	bd.	bd.	bd.
		choroba Crohna	62**	kobieta	106	NIE	TAK [€]	4,8	4	bd.	bd.	bd.
		choroba Crohna	47**	kobieta	bd.	TAK	NIE	7,5	4	bd.	bd.	bd.
nawracająca obstrukcja jelit	81**	mężczyzna	61	NIE	TAK [€]	11,4	6	bd.	bd.	bd.		

Źródło	Liczba chorych (n)	Przyczyna ZKJ	Wiek [lata]	Płeć	Długość jelita cienkiego [cm]	Obecność stomii	Ciągłość przewodu pokarmowego	Wyściowa objętość ŻP [l/tydzień]	Czas od rozpoczęcia leczenia TED do momentu uzyskania autonomii [miesiące]	Czas leczenia TED; czas leczenia TED po uzyskaniu autonomii [miesiące]	Czas utrzymania autonomii	Zaprzestanie stosowania TED
		(recurrent bowel obstructions)										
		niedokrwienie jelit (intestinal ischemia)	48**	mężczyzna	30	NIE	TAK ^{&}	10	3	bd.	bd.	bd.
		enteropatia poradiacyjna (radiation enteritis)	42**	mężczyzna	76	NIE	TAK [£]	16,8	16	bd.	bd.	bd.
		bd. [^]	29**	kobieta	30	NIE	TAK	7,2	bd.	12; bd.	bd.	NIE
		bd. [^]	26**	kobieta	70	NIE	TAK	6,4	bd.	9; bd.	bd.	NIE
Ukleja 2014 ^{^^}	5	bd. [^]	36**	mężczyzna	50	NIE	TAK	7,5	bd.	6; bd.	bd.	NIE
		bd. [^]	61**	kobieta	120	TAK [#]	NIE	1	bd.	5; bd.	bd.	NIE
		bd. [^]	72**	mężczyzna	90	NIE	TAK [†]	7	19	26; 7*	bd.	TAK***
Solar 2015	1	rozległa resekcja	24**	kobieta	63	TAK	NIE ⁺⁺	10	7*	7 [@] ; bd.	bd.	NIE
Łącznie**	14*	<ul style="list-style-type: none"> • choroba naczyniowa (43%*) • choroba Crohna (14%*) • skręt jelit (7%*) • uraz (7%*) 	49,1* (24-81)	36% mężczyźni	62* (15-120) (n = 13)	3 (21%)* (n = 14)	11 (78,6%)*	7,5 (1-16,8)	7,9* (3-19) (n = 10)	12* (n = 7); 9,5* (n = 2)	12 miesięcy (n = 1)	1 (14,3%)* (n = 7)

Źródło	Liczba chorych (n)	Przyczyna ZKJ	Wiek [lata]	Płeć	Długość jelita cienkiego [cm]	Obecność stomii	Ciągłość przewodu pokarmowego	Wyściowa objętość ŻP [l/tydzień]	Czas od rozpoczęcia leczenia TED do momentu uzyskania autonomii [miesiące]	Czas leczenia TED; czas leczenia TED po uzyskaniu autonomii [miesiące]	Czas utrzymania autonomii	Zaprzestanie stosowania TED
<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór (0%) • inne (29%*) 												
Chorzy uzyskujący autonomię pokarmową opisani w publikacjach dotyczących badań RCT lub ich faz wydłużonych												
<i>Jeppe-sen 2014b</i>	16	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia naczyniowe w obrębie krezki (<i>mesenteric vascular events</i>, 50%*); • choroba Crohna (12,5%*) lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy (6,25%*)^S; • uraz (12,5%); • inne (18,75%) 	średnia (zakres): 51,5* (34-69)	50% mężczyzn	średnia (zakres): 138* (26-250)	4 (25%*)	12 (75%*)	średnia (zakres): 8,45* (3,5-13,4)	średnia (zakres): 17,75 (3-32,5)*	bd.	u 3 chorych autonomia pokarmowa utrzymała się 12 miesięcy po zakończeniu leczenia TED (<i>Compher 2011</i>)	bd.
Chorzy uzyskujący autonomię pokarmową we włączonych badaniach⁺⁺												
<i>Compher 2015, Lam 2016, Ukleja 2014,</i>	30	<ul style="list-style-type: none"> • choroba naczyniowa (46,7%*) • choroba Crohna (16,7%*) • skręt jelit 	50,4* (24-81)	43,3% mężczyzn	100* (15-250)	7 (23%*)	23 (76,7%*)	8,00* (1-16,8)	14 (3-32,5)* (n = 26)	12* (n = 7) ^{^^^} ; 9,5* (n = 2) ^{^^^}	w badaniu bez randomizacji chory utrzymywał autonomię przez 12 miesięcy, natomiast u 3 chorych	1 (14,3%)* (n = 7) ^{^^^}

Źródło	Liczba chorych (n)	Przyczyna ZKJ	Wiek [lata]	Płeć	Długość jelita cienkiego [cm]	Obecność stomii	Ciągłość przewodu pokarmowego	Wyściowa objętość ŻP [l/tydzień]	Czas od rozpoczęcia leczenia TED do momentu uzyskania autonomii [miesiące]	Czas leczenia TED; czas leczenia TED po uzyskaniu autonomii [miesiące]	Czas utrzymania autonomii	Zaprzestanie stosowania TED
<i>Solar 2015, Jeppesen 2014b</i>		(3,3%*) • uraz (10,0%*) • nowotwór (0,0%) • powikłania pooperacyjne (6,7%*) • inne przyczyny (16,7%*)									uczestniczących w próbach RCT autonomia utrzymywała się 12 miesięcy po zakończeniu leczenia TED	

Źródło	Liczba chorych (n)	Przyczyna ZKJ	Wiek [lata]	Płeć	Długość jelita cienkiego [cm]	Obecność stomii	Ciągłość przewodu pokarmowego	Wyściowa objętość żP [l/tydzień]	Czas od rozpoczęcia leczenia TED do momentu uzyskania autonomii [miesiące]	Czas leczenia TED; czas leczenia TED po uzyskaniu autonomii [miesiące]	Czas utrzymania autonomii	Zaprzestanie stosowania TED
Chorzy z badania rejestrowego spełniający kryteria programu lekowego												



* obliczono na podstawie dostępnych danych (w publikacji *Jeppesen 2014b* w oparciu o zakres podany w publikacji);

** chorzy, którzy nie otrzymywali TED w ramach badań RCT lub ich faz wydłużonych;

- *** chwilowe przerwanie terapii z powodu niedrożności jelita cienkiego;
- † bez pacjentów uzyskujących autonomię pokarmową z prób *Gill 2016* i *Petrucci 2015*, dla których szczegółowe, osobne dane o wyjściowych charakterystykach demograficzno-klinicznych były niedostępne;
- †† bez pacjentów, którzy według autorów włączonych publikacji uczestniczyli w badaniach klinicznych nad teduglutydem;
- ^ w publikacji podano, że przyczynami SBS były: choroba naczyniowa (n = 3), zadzierzgnięcie (*strangulation*; n = 1), resekcje (n = 1);
- ^^ jeden chory uzyskał niezależność od ŻP po 19 miesiącach terapii TED; chory ten został szczegółowo opisany w publikacji *Ukleja 2016*;
- ^^^ dane tylko z prób bez randomizacji;
- § na podstawie doniesienia *Iyer 2013*;
- @ dane w momencie publikacji;
- # w publikacji *Ukleja 2014a* zdefiniowano, że u pacjenta wystąpiła obrzęk stomii (*stoma swelling*);
- & zachowano całość jelita grubego (*entire colon*);
- £ zachowana poprzecznicą + lewa część okrężnicy (*transverse + left colon*);
- ££ zachowana poprzecznicą + lewa część okrężnicy (*portion of transverse colon + left colon*);
- € zachowana lewa część okrężnicy (*left colon only*);
- ‡ ok. 90 cm lewej proksymalnej części jelita czczego, które połączono z wstępnicą (40 cm), kolonostomia końcowa i kikut odbytnicy;
- ‡‡ u chorej odnotowano ciągłość przewodu pokarmowego na skutek przetoki z jelita krętego do jelita grubego.

W trakcie badań z randomizacją *Jeppesen 2011* i *STEPS* oraz podczas ich faz wydłużonych, odpowiednio *O'Keefe 2013* oraz *STEPS-2* i *STEPS-3*, odnotowano 16 przypadków chorych, którzy osiągnęli 100% zmniejszenie zapotrzebowania na mieszanki odżywcze stosowane w żywieniu pozajelitowym (*Jeppesen 2014b*). Dodatkowo w odnalezionych badaniach bez randomizacji (*Compher 2015*, *Lam 2016*, *Ukleja 2014* i *Solar 2015*) opisano łącznie 14 przypadków chorych, którzy w trakcie terapii teduglutydem osiągnęli autonomię pokarmową, a którzy według autorów publikacji nie uczestniczyli w badaniach klinicznych nad teduglutydem. Pacjenci uzyskujący autonomię w trakcie ≤ 42 miesięcy terapii teduglutydem w ramach prób RCT i ich faz wydłużonych byli w zbliżonym wieku do chorych obserwowanych w ramach prób bez randomizacji, odpowiednio średnio 51,5 (zakres: 34-69) lat vs 49,1 lat (zakres: 24-81 lat), a także wymagali podawania zbliżonych objętości mieszanin żywieniowych, odpowiednio średnio 8,5 (zakres: 3,5-13,4) l/tydzień vs 7,5 (zakres: 1-16,8) l/tydzień. Długość pozostałego odcinka jelita cienkiego była większa wśród chorych leczonych teduglutydem w ramach badań klinicznych z randomizacją i ich faz wydłużonych (średnio: 138 cm, zakres: 26-250 cm) niż u chorych z badań bez randomizacji (dane dla 13 pacjentów, średnio: 61,62 cm, zakres: 15-120 cm), przy czym nie można było porównać tej wartości dla pacjentów bez ciągłości przewodu pokarmowego. W obu analizowanych rodzajach badań większość pacjentów stanowili chorzy z zachowaną ciągłością przewodu pokarmowego, odpowiednio 75% i 85,7%.

Na podstawie danych z badań RCT i prób bez randomizacji można także stwierdzić, że chorzy z ZKJ uzyskiwali autonomię pokarmową po średnio 14 miesiącach terapii teduglutydem. W próbie *Compher 2015* podano, że u jednej pacjentki autonomia utrzymywała się przez 12 miesięcy (chora cały czas stosowała teduglutyd), zaś u drugiego pacjenta ponad 7 lat, nawet przy odstawieniu teduglutylidu po około roku od uniezależnienia się przez niego od mieszanki żywieniowej. Z kolei 3 pacjentów, u których autonomia pokarmowa została osiągnięta podczas badania *Jeppesen 2011* i jego fazy wydłużonej, utrzymało ją przez 12 miesięcy od zaprzestania terapii teduglutydem (*Compher 2011*). Takie obserwacje potwierdza również doświadczenie ekspertów klinicznych z Polski, którzy raportowali 4 przypadki utrzymania długotrwałej niezależności od żywienia pozajelitowego u polskich chorych po przerwaniu stosowania teduglutylidu (częściowo mogą to być pacjenci uwzględnieni w publikacji *Compher 2011*) (*Kunecki 2016*).

Zebrane w powyższej tabeli charakterystyki pacjentów, którzy uzyskali autonomię pokarmową podczas prób klinicznych włączonych do niniejszego raportu, są zbliżone do kryteriów kwalifikacji pacjentów do planowego programu lekowego leczenia chorych z ZKJ za pomocą teduglutylidu. Wyjściowa objętość mieszanki żywieniowej wynosiła dla prób RCT i badań bez randomizacji (z wyłączeniem pacjentów, dla których w opisie badań bez randomizacji zaznaczono uczestnictwo w badaniach RCT)

średnio 8 l/tydzień i mieściła się w przyjętym w programie poziomie ≤ 12 l/tydzień. Dostępne dane wskazują również, że wśród chorych z badań bez randomizacji tylko u 17% (3/18) chorych objętość mieszaniny żywieniowej była większa niż 12 l/tydzień. Większość (77%; 23/30) pacjentów z analizowanych prób, którzy nie wymagali już stosowania mieszaniny żywieniowej, miała również zachowaną ciągłość przewodu pokarmowego, co stanowi jedno z kryteriów programu (w przypadku braku ciągłości wymagana jest odpowiednia długość jelita cienkiego). Dane wskazują także, że wśród pacjentów ze stomią z badań bez randomizacji u jednej chorej długość pozostałego jelita cienkiego wynosiła 120 cm, co jest zgodne z programem. U drugiej pacjentki długość jelita cienkiego wynosiła 63 cm, a dla kolejnej chorej ze stomią nie przedstawiono takich informacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9. Ocena wiarygodności zewnętrznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki chorych z zespołem krótkiego jelita, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z randomizacją dotyczących teduglutylidu (zarówno w ramionach interwencji jak i komparatora) celem ich porównania z charakterystykami polskich pacjentów z ZKJ, podchodzących z badania rejestrowego (*BR 2016*). Dodatkowo zbiorczo przedstawiono charakterystyki chorych uczestniczących w próbach RCT i ich fazach wydłużonych oraz w badaniach bez randomizacji (konserwatywnie pomijano tych chorych, dla których autorzy publikacji zaznaczyli, że uczestniczyli również w badaniach RCT lub ich fazach wydłużonych), którzy w trakcie ich trwania osiągnęli autonomię pokarmową, tak aby umożliwić ich porównanie z danymi dotyczącymi polskich chorych, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Tabela 72. Porównanie charakterystyk chorych z ZKJ uczestniczących w badaniach RCT oraz polskich chorych uczestniczących w badaniu rejestrowym.

Parametr	Chorzy z ZKJ uczestniczący w badaniach RCT		Chorzy z ZKJ uzyskujący autonomię w trakcie badań bez randomizacji i badań RCT lub ich faz wydłużonych ²	Polscy chorzy z ZKJ	Polscy chorzy z ZKJ spełniający kryteria programu lekowego ³
	Jeppesen 2011 ¹	STEPS ¹			
Liczba mężczyzn (%)	47,05%* (24/51)	46,51%* (40/86)	43,3%* (13/30)		
Średni wiek [lata] (zakres; zakres średnich)	48,25* (20-72; 47,1-49,4)	50,30 (18-82; 49,7-50,9)	50,4* (24-81; bd.)		
Średnia masa [kg] (zakres)	bd.	bd.	bd. ⁴		
Średnie BMI [kg/m ²] (zakres; zakres średnich)	21,6* (15,6-28,4; 21,2-22)	22,4 (17,5-29,8; 22,3-22,5) ⁶	21,48 ¹⁴		
Przyczyna ZKJ	Choroba naczyniowa	17/51 (33,33%)*	29/86 (33,72%)*	14/30 (46,7%)*	
	Choroba Crohna	17/51 (33,33%)*	18/86 (20,93%)*	5/30 (16,7%)*	
	Skręt jelit	7/51 (13,73%)*	9/86 (10,47%)*	1/30 (3,3%)*	
	Uraz	4/51 (7,84%)*	8/86 (9,30%)*	3/30 (10,0%)*	
	Nowotwór	bd.	3/86 (3,48%)*	0/30 (0,00%)*	
	Powikłania pooperacyjne	bd.	bd.	2/30 (6,7%)*	
	Inne przyczyny	6/51 (11,76%)*	19/86 (22,09%*)	5/30 (16,7%)*	

Parametr	Chorzy z ZKJ uczestniczący w badaniach RCT		Chorzy z ZKJ uzyskujący autonomię w trakcie badań bez randomizacji i badań RCT lub ich faz wydłużonych ²	Polscy chorzy z ZKJ	Polscy chorzy z ZKJ spełniający kryteria programu lekowego ³
	Jeppesen 2011 ¹	STEPS ¹			
Czas trwania ZKJ [lata] (zakres; zakres średnich)	7,25* (1,0-24; 6,6-7,9) ¹⁰	6,3 (1,0-25,8; 5,9-6,8) ¹⁰	bd.		
Średnia długość pozostałego jelita cienkiego [cm] (zakres; zakres średnich)	67,50 (6-200; 58-77) ¹²	76,5 (5-343; 68,7-84,4) ¹³	100,3* (15-250; bd.)		
Liczba chorych z ciągłością przewodu pokarmowego (%)	37/51 (72,5%)*	49/86 (57,0%)*	23/30 (76,7%)*		
Średnia objętość żywienia pozajelitowego [l/tydzień] (zakres)	10,17 (2,33-26,95)*	13,2 (0,87-35)*	8,00* (1-16,8)		
Średnia liczba dni przyjmowania żywienia pozajelitowego/tydz. (SD; zakres)	bd.	5,8 (1,6; 3,0-7,0)	4,5* (0,5*; 4-5) ⁷		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu *Jeppesen 2011* dane w postaci uśrednionej na podstawie charakterystyk chorych z grup placebo i teduglutylu w dawce 0,05 mg/kg/dzień; w próbie *STEPS* dane dla populacji ogółem przedstawione w publikacji;

2 na podstawie danych z publikacji *Compher 2015*, *Lam 2016*, *Ukleja 2014*, *Solar 2015*, *Jeppesen 2014b*; nie uwzględniono pacjentów, którzy według autorów włączonych publikacji uczestniczyli w badaniach klinicznych nad teduglutylu;

3 tj. chorzy, u których przyczyną zespołu krótkiego jelita była resekcja, spełniający kryterium przejmowanej objętości mieszaniny żywności (≤ 12 l/tydz) oraz konfiguracji przewodu pokarmowego typu I (długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza niż 120 cm przy ente-rostomii końcowej), II, III (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), u których nie jest możliwe wykonanie dalszej rekonstrukcji przewodu pokarmowego;

4 dane wyłącznie w publikacji *Solar 2015*, wyjściowa masa chorej 63,7 kg;

6 dane dla 85 chorych;

7 dane dostępne dla 1 pacjenta z próby *Compher 2015* oraz 1 chorego z badania *Ukleja 2014* (pacjent nr 6 szerzej opisany w publikacji *Ukleja 2016*);

9 łączne dane dla chorych, u których przyczyną ZKJ były skręt jelita, wada wrodzona (n = 5), niedrożność z zadzierzgnięcia jelita z następczą martwicą (n = 11);

10 za czas trwania ZKJ przyjęto czas trwania ŻP;

12 dane dla 46 chorych;

13 dane dla 80 chorych;

14 dane dla 1 pacjentów z badania *Compher 2015*;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane zostały zebrane w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem 109 pacjentów z SBS w dawce 0,05 mg/kg/dobę i 0,10 mg/kg/dobę przez okres do 24 tygodni. U około 52% pacjentów leczonych Revestive wystąpiły działania niepożądane (w porównaniu z 36% pacjentów, którym podawano placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból brzucha i wzdęcia (49%), infekcje układu oddechowego (28%), nudności (27%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (21%), ból głowy (17%), wymioty (14%) i obrzęki obwodowe (10%). U około 38% pacjentów ze stomią wystąpiły żołądkowo-jelitowe powikłania stomii. Większość tych objawów miała przebieg łagodny lub umiarkowany. W długoterminowym badaniu będącym przedłużeniem badania głównego, prowadzonym metodą otwartej próby, nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących Revestive w dawce 0,05 mg/kg/dobę w okresie do 30 miesięcy.

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA. Częstość jest definiowana jako: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 73. Działania niepożądane występujące u chorych otrzymujących teduglutyd w badaniach klinicznych (ChPL Revestive 2015).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja układu oddechowego	bardzo często
	Grypa	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	często
	Zaburzenia snu	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bardzo często
	Parestezje	często
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca	często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	często
	Omdlenie	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha i wzdęcia Wymioty Nudności Żołądkowo-jelitowe powikłania stomii*	bardzo często
	Zapalenie trzustki Niedrożność jelit	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cholestaza i zapalenie pęcherzyka żółciowego	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne zapalenie skóry	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kolka nerkowa Bolesność kąta żebrowokręgowego	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Ból klatki piersiowej Poty nocne	bardzo często często
Badania diagnostyczne	Zwiększona ilość białka C-reaktywnego	często

* żołądkowo-jelitowe powikłania stomii (obrzęk stomii i powikłania powiązane) są postrzegane raczej jako przejaw skuteczności niż działanie niepożądane.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających peptydy, stosowanie Revestive może prawdopodobnie powodować pojawienie się przeciwciał. W badaniach fazy 3 z udziałem pacjentów z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS), którzy otrzymywali produkt Revestive przez okres ≥ 2 lat 39% pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciw teduglutydowi, a 21% pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciw białku E. coli (pozostałości białka komórek gospodarza z etapu wytwarzania). Powstawanie przeciwciał nie wiązało się z klinicznie istotnymi obserwacjami dotyczącymi bezpieczeństwa, zmniejszoną skutecznością lub zmienioną farmakokinetyką Revestive.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u około 21% pacjentów z SBS leczonych Revestive. Wydaje się, że reakcje te zależą od dawki i występowały one z podobną częstością u pacjentów, którym podawano zalecaną dawkę Revestive 0,05 mg/kg/dobę, jak i u pacjentów, którym podawano placebo

(reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 12% pacjentów otrzymujących placebo, 13% pacjentów otrzymujących Revestive w dawce 0,05 mg/kg/dobę i 41% pacjentów otrzymujących Revestive w dawce 0,10 mg/kg/dobę). Reakcje te obejmowały rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i ból w miejscu wstrzyknięcia.

Białko C-reaktywne

W trakcie siedmiu pierwszych dni terapii Revestive obserwowano niewielkie zwiększenie ilości białka C-reaktywnego o około 25 mg/l, które stale zmniejszało się w trakcie podawania kolejnych wstrzyknięć. Po 24 tygodniach leczenia produktem Revestive wykazano u pacjentów niewielkie ogólne zwiększenie ilości białka C-reaktywnego, średnio o około 1,5 mg/l. Zmiany te nie były związane z jakimikolwiek zmianami innych parametrów laboratoryjnych, ani z jakimikolwiek zgłaszanymi objawami klinicznymi. Nie stwierdzono klinicznie istotnego średniego wzrostu stężenia białka C-reaktywnego względem poziomu wyjściowego podczas długoterminowej terapii Revestive w okresie do 30 miesięcy.

1.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania teduglutylidu u pacjentów z zespołem jelita krótkiego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania teduglutylidu.

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) podano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi dla teduglutylidu były bóle brzucha i obrzmienia (ból i opuchlizna brzucha, 49%), infekcje dróg oddechowych (zakażenie gardła, zatok, dróg oddechowych lub płuc, 28%), nudności (mdłości, 27%), zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (21%), ból głowy (17%), wymioty (14 %) i obrzęki obwodowe (obrzęk rąk i/lub stóp, 10%). Około 38% leczonych pacjentów ze stomią (sztuczny odbył) doświadczył żołądkowo-jelitowych powikłań stomii. Większość tych reakcji była łagodna lub umiarkowana. Zaznaczono, że preparat Revestive nie może być podawany osobom uczulonym na teduglutylid, lub jakikolwiek ze składników preparatu. Leku nie można również stosować u osób z chorobą nowotworową lub jej podejrzeniem, a także chorych którzy w przeciągu 5 ostatnich lat mieli nowotwór żołądka, jelit lub wątroby (EMA 2015).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, do maja 2016 roku odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii teduglutylidem łącznie u 908 pacjentów. Najczęściej obserwowano zaburzenia ze strony układu pokarmowego (412 przypadków, 45,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (370 przypadków, 40,7%), zarażenia oraz zakażenia (308 przypadków, 33,9%), konieczność wykonania badań lekarskich (262 przypadki, 28,9%), a także urazy, zatrucia oraz komplikacje procedur (244 przypadki, 26,9%) (*EudraVigilance 2016*).

Na stronach amerykańskiej *Food and Drug Administration* (FDA) nie udało się odnaleźć informacji o potencjalnych zdarzeniach niepożądanych dotyczących terapii teduglutylidem.

Data ostatniego wyszukiwania: 22 czerwca 2016 r.

1.12. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie teduglutylidu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, wpisując w wyszukiwarkę kwerendę „teduglutide AND short bowel syndrome”. Wyszukiwanie przeprowadzono 22 czerwca 2016 roku i otrzymano 11 trafień. Włączono zarówno badania z randomizacją, jak i próby obserwacyjne. Populację tych badań klinicznych musieli stanowić pacjenci z zespołem krótkiego jelita. Opisano tylko te próby, w których określono aktualny status badań – nie przedstawiono natomiast rekordów, dla których podano informacje o dostępnych publikacjach (lub wynikach). Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria, których charakterystykę zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania teduglutylidu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02682381	A 24-Week Double-blind, Safety, Efficacy, and Pharmacodynamic Study Investigating Two Doses of Teduglutide in Pediatric Subjects Through 17 Years of Age With Short Bowel Syndrome Who Are Dependent on Parenteral Support	Metodyka: badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, bez grupy kontrolnej. Cel: ocena bezpieczeństwa, skuteczności i farmakodynamiki dwóch dawek teduglutylidu w populacji pediatrycznej (do 17. r.ż.) chorych z ZKJ, zależnych od ŻP.	Rozpoczęcie: maj 2016. Zakończenie: czerwiec 2017 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego: grudzień 2016). Liczba uczestników: 20. Sponsor: Shire. Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.
NCT01990040	A Prospective, Multi-center Registry for Patients With Short Bowel Syndrome	Metodyka: prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Cel: Ocena długoterminowa profilu bezpieczeństwa i wyników klinicznych chorych z ZKJ, leczonych teduglutylidem w ramach rutynowej praktyki klinicznej (do rejestru włączani będą także chorzy nieotrzymujący teduglutylidu).	Rozpoczęcie: czerwiec 2014. Zakończenie: grudzień 2019 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego: grudzień 2028). Liczba uczestników: 1310. Sponsor: Shire. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02340819	A 3-Stage Open-label, Multicenter Study Including Long-term Extension to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Teduglutide in Japanese Subjects With PN-dependent Short Bowel Syndrome	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Cel: Ocena bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki teduglutylidu u japońskich chorych z ZKJ zależnych od ŻP.	Rozpoczęcie: grudzień 2014. Zakończenie: czerwiec 2018 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego: maj 2016). Liczba uczestników: 10. Sponsor: Shire. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.

1.13. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne oceniające teduglutyd w populacji chorych z zespołem krótkiego jelita, pozostających zależnymi od żywienia pozajelitowego: *Burness 2013*, *Dibb 2013*, *Naberhuis 2015* i *Wilhelm 2014*.

Powyższe opracowania wtórne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. Wyniki i wnioski prezentowane w tych opracowaniach były zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego raportu.

Teduglutyd vs placebo – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania teduglutylidu w leczeniu pacjentów z zespołem krótkiego jelita (ZKJ) i zależnością od żywienia pozajelitowego (ŻP): *Jeppesen 2011* (publikacja *Jeppesen 2011* oraz doniesienie konferencyjne *Jeppesen 2008*) i *STEPS* (publikacja *Jeppesen 2012* i *Jeppesen 2013* [ocena jakości życia] oraz doniesienia konferencyjne *Fujioka 2015b*, *Jeppesen 2011a* i *Jeejeebhoy 2014*). Obydwa badania były próbami wysokiej lub dobrej jakości (odpowiednio ocena 5/5 i 4/5 punktów w skali Jadad), które przeprowadzono w Europie (w tym w Polsce) i Ameryce Północnej. Ponadto włączono również dwa doniesienia *Fujioka 2015* i *Fujioka 2015a*, prezentujące dodatkową analizę bezpieczeństwa w podgrupie chorych stosujących leki narkotyczne na podstawie obu włączonych badań.

W obu badaniach testowano hipotezę wyższości (*superiority*) teduglutylidu w porównaniu z placebo we wpływie na zmniejszenie o $\geq 20\%$ zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w okresie 20 i 24 tygodni leczenia. Poniżej przedstawiono dane dotyczące teduglutylidu stosowanego w zarejestrowanej dawce 0,05 mg/kg/dzień. Nie uwzględniono danych dla dawki leku 0,10 mg/kg/dzień ocenianej w próbie *Jeppesen 2011*.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o $\geq 20\%$ w 20. i 24. tygodniu). W obu badaniach odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie większy w grupie teduglutylidu w porównaniu do grupy kontrolnej, w badaniu *Jeppesen 2011* odpowiednio 45,7% vs 6,3%: RB = 7,31 (95% CI: 1,06; 50,48), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0435, natomiast w *STEPS* – 63% vs 30%: RB = 2,08 (95% CI: 1,25; 3,46), NNT = 4 (95% CI: 2; 8), p = 0,0049 (*STEPS*). Zostało to potwierdzone metaanalizą wyników obu prób klinicznych: RB = 2,58 (95% CI: 1,54; 4,32), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p = 0,0003.

Uzyskanie autonomii pokarmowej (całkowite uniezależnienie od ŻP). W okresie 24 tygodni leczenia w próbie *Jeppesen 2011* w grupie teduglutylidu u 2 (5,7%) chorych wystąpiła autonomia pokarmowa, w grupie kontrolnej nie stwierdzono takiego przypadku. W badaniu *STEPS* w okresie 24 tygodni leczenia nie odnotowano żadnego przypadku autonomii pokarmowej.

Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień. W badaniu *STEPS* odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby dni z żywieniem pozajelitowym w ciągu tygodnia o co najmniej 1 dzień wynosił 53,8% w grupie teduglutylidu i 23,1% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie: RB = 2,33 (95% CI: 1,23; 4,44), NNT = 4 (95% CI: 2; 10), p = 0,0097.

Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe. W obu badaniach średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe było większe w grupach teduglutylidu w porównaniu do placebo, ale różnica pomiędzy grupami była istotna wyłącznie w próbie *STEPS*: -4,40 l/tydz. vs -2,30 l/tydz., MD = -2,10 l/tydz. (95% CI: -3,49; -0,71), p = 0,0031. W badaniu *Jeppesen 2011* wartości te wyniosły odpowiednio: -2,50 l/tydz. vs -0,90 l/tydz., MD = -1,60 l/tydz. (95% CI: -3,40; 0,20), p = 0,08.

Metaanaliza powyższych wyników potwierdziła istotny statystycznie wpływ teduglutylidu na zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe: WMD = -1,91 l/tydz. (95% CI: -3,01; -0,81), p = 0,0007.

Dobowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe uległo istotnie statystycznie większej redukcji u chorych leczonych teduglutylidem niż u pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio średnia zmiana -354 ml/dzień vs -128 ml/dzień, MD = -226,0 (95% CI: -403,34; -48,66), p = 0,0125 (*Jeppesen 2011*).

Doustna podaż płynów. W przypadku założonej protokołem prób redukcji objętości żywienia pozajelitowego, ma ona wiązać się ze zwiększeniem wchłaniania jelitowego ustalonej objętości podawanych doustnie płynów, bez konieczności jej zwiększania celem utrzymania nawodnienia chorego. W badaniu *Jeppesen 2011* zmiany doustnej podaży płynów po 24 tygodniach obserwacji nie różniły się pomiędzy grupami (TED vs PBO), odpowiednio średnia zmiana -20 ml/dzień i -59 ml/dzień, p = 0,8135. Odmiennie w próbie *STEPS* różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, wskazując dodatkowo na niekorzystną konieczność zwiększenia podaży w grupie placebo, MD = -253,80 ml/dzień (95% CI: -287,61; -219,99), p < 0,0001. Wynik metaanalizy obu badań był statycznie istotny, na korzyść teduglutylidu: WMD = -252,34 ml (95% CI: -286,07; -218,62), p < 0,0001.

Dobowa diureza. Redukcja objętości żywienia pozajelitowego nie powinna wiązać się ze spadkiem diurezy i odwodnieniem chorego. W badaniach *Jeppesen 2011* i *STEPS* różnice pomiędzy grupami w średnich zmianach dobowej diurezy były istotne statystycznie, na korzyść teduglutylu, odpowiednio MD = 251 ml/dzień (95% CI: 62,79; 439,21), $p \leq 0,01$ i MD = 119,05 ml/dzień (95% CI: 97,31; 140,79), $p < 0,0001$. Wynik metaanalizy wskazywał, iż teduglutyd dodany do ŻP w porównaniu do placebo dodanego do ŻP skutkowało istotnie większym wzrostem dobowej diurezy: WMD = 120,79 ml/dzień (95% CI: 99,19; 142,38), $p < 0,0001$.

Skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*) stanowił dodatkowy punkt końcowy obu badań i był oceniany jako suma arytmetyczna zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszenia doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy (ujemna wartość FCE rozumiana była jako korzystny wpływ leczenia na wchłanianie i czynność jelit, bo przekładała się na zmniejszenie objętości ŻP, bez konieczności zwiększenia doustnej podaży płynów celem utrzymania nawodnienia lub spadku diurezy, świadczącej o odwodnieniu).

W obu badaniach *Jeppesen 2011* i *STEPS* wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w średnich zmianach wartości FCE na korzyść teduglutylu, odpowiednio: MD = -816 ml/dzień (SD 982) po 20 tygodniach obserwacji i MD = -4,30 l/tydz. (95% CI: -6,51; -2,09) po 24 tygodniach obserwacji, $p = 0,0001$. Z uwagi na różnice w prezentacji wyników odstąpiono od metaanalizy.

Podaż energii w żywieniu pozajelitowym. W próbie *Jeppesen 2011* w obu grupach odnotowano zmniejszenie podaży energii dostarczanej w żywieniu pozajelitowym, zmiana była większa w przypadku stosowania teduglutylu w porównaniu do placebo, odpowiednio średnia zmiana -912 kJ/dzień vs -243 kJ/dzień, ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, MD = -669,0 kJ/dzień (95% CI: -1342,07; 4,07), $p = 0,0514$.

Zmiana masy ciała. W wyniku metaanalizy danych z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS* wykazano istotnie większy wpływ teduglutylu w porównaniu do placebo na zwiększenie masy ciała: WMD = 1,38 kg (95% CI: 0,27; 2,49), $p = 0,0145$. W przypadku danych źródłowych, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie jedynie w próbie *STEPS*: MD = 1,60 kg (95% CI: 0,21; 2,99), $p = 0,0237$; natomiast w *Jeppesen 2011*: MD = 1,00 kg (95% CI: -0,80; 2,80), $p = 0,3$.

Ocena składu ciała. W próbie *Jeppesen 2011* po 24 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmian tłuszczowej masy ciała i całkowitej gęstości mineralnej kości. Jedynie średnie zmiany beztłuszczowej masy ciała były istotnie większe w grupie teduglutylu w porównaniu do grupy kontrolnej, MD = 1,34 kg (95% CI: 0,11; 2,57),

$p = 0,0321$ i $MD = 3,40\%$ (95% CI: 0,44; 6,36), $p = 0,0244$ (w ocenie autorów publikacji różnice statystycznie nieistotne).

Stężenie cytruliny jest biomarkerem masy enterocytów (większe oznacza zwiększoną zdolność absorpcyjną jelita) i było punktem końcowym ocenianym w badaniach *Jeppesen 2011* i *STEPS* – w obu wykazano, że stosowanie teduglutylidu skutkowało zwiększeniem stężenia cytruliny w surowicy i zmiany były istotnie statystycznie większe w porównaniu do zmian w grupach kontrolnych, odpowiednio $MD = 9,00 \mu\text{mol/l}$ (95% CI: 3,12; 14,88), $p = 0,0027$ i $MD = 19,90 \mu\text{mol/l}$ (95% CI: 14,34; 25,46), $p < 0,0001$. Wnioskowanie potwierdzono metaanalizą danych źródłowych, $WMD = 14,38 \mu\text{mol/l}$ (95% CI: 3,70; 25,06), $p = 0,0083$.

Ocena jakości życia. W badaniu *STEPS* ocenę jakości życia chorych z ZKJ przeprowadzono za pomocą kwestionariusza SBS-QoL dedykowanego dla tej jednostki chorobowej, którego mniejszy wynik świadczy o lepszej jakości życia, a zmiana wyniku o $> 18,4$ punktu jest uznawana za istotną klinicznie.

W 24. tygodniu obserwacji mediana zmian ogólnego wyniku kwestionariusza SBS-QoL wynosiła $-5,9$ i $-1,7$ punktu, odpowiednio w grupach teduglutylidu i kontrolnej, różnica mediany ($-4,2$ punktu) zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, $p = 0,2286$.

Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL, zdefiniowaną jako istotna klinicznie zmiana ogólnego wyniku tego kwestionariusza o $> 18,4$ punktu, wynosił 31,4% w obu grupach badania *STEPS*. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia analizowanego punktu końcowego pomiędzy grupami, $p = 1,00$. Ponadto wiadomo, że chorzy wykazujący odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL rzadziej raportowali zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym, niż pacjenci nieuzyskujący tej odpowiedzi, niezależnie do tego czy stosowali teduglutyd (odpowiednio 36,4% vs 45,8%), czy otrzymywali placebo (27,3% vs 41,7%).

Ocenę jakości życia przedstawiono także w badaniu *Jeppesen 2011*, jednak poza informacją o braku różnic pomiędzy analizowanymi schematami leczenia (według kwestionariuszy SF-36, EQ-5D i IBDQ), nie przedstawiono żadnych danych liczbowych na ten temat.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzone metaanalizy danych z badań *Jeppesen 2011* i *STEPS* nie wykazały znamienych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia pomiędzy chorymi otrzymującymi teduglutyd a pacjentami otrzymującymi placebo.

Ponadto w badaniu *STEPS* większość z rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych występowała u podobnego odsetka chorych w obu grupach (TED vs PBO), a do najczęstszych należał ból brzucha (odpowiednio 31,0% vs 23,3%) i nudności (28,6% vs 18,6%). Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jaką wykazano dotyczyła częstości występowania AEs związanych ze stomią, odpowiednio 23,8% vs 7,0%, RR = 3,41 (95% CI: 1,01; 11,54), NNH = 6 (95% CI: 4; 54), p = 0,0483 i wzdęć brzucha, odpowiednio 21,4% vs 2,3%, RR = 9,21 (95% CI: 1,22; 69,58), NNH = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0313.

Wydłużone fazy badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*

Włączono dwa otwarte prospektywne badania, stanowiące kontynuację badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*, odpowiednio *O'Keefe 2013* (publikacja *O'Keefe 2013*, doniesienie *Gilroy 2010*) oraz *STEPS-2* (publikacja *Schwartz 2016*, doniesienia: *Jeppesen 2014* i poster *Jeppesen 2014a*, *Schwartz 2013*).

W ramach wydłużonych faz badań stosowano leczenie teduglutydem przez 28 tygodni (*O-Keefe 2013*) lub 24 miesiące (*STEPS-2*), ocenie poddając odpowiednio 25 i 88 chorych. Należy zaznaczyć, iż uwzględniając etap z randomizacją, w fazie wydłużonej *STEPS-2* uczestniczyła podgrupa chorych kontynuujących terapię teduglutydem (z grupy teduglutylidu: TED/TED), których całkowity okres leczenia wynosił do 120 tygodni i był tożsamy z czasem leczenia w proponowanym programie lekowym.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie. W wydłużonych fazach do badań RCT obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie teduglutydem. Spośród chorych przyjmujących teduglutyd przez 52-tygodnie w ramach wydłużonej fazy do badania *Jeppesen 2011* (podgrupa TED/TED) odpowiedź na leczenie odnotowano u 17 (68%) pacjentów. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 12 (75%) chorych spośród 16 pacjentów z odpowiedzią odnotowaną na końcu etapu z randomizacją próby *Jeppesen 2011*. Spośród 22 chorych z odpowiedzią na leczenie teduglutydem odnotowaną w fazie z randomizacją badania *STEPS*, u 95% (21/22) odpowiedź ta utrzymała się w trakcie dodatkowych 24 miesięcy stosowania teduglutylidu (w *STEPS-2*). Ponadto w wydłużonej fazie *STEPS-2* w podgrupie TED/TED odpowiedź na leczenie uzyskano dodatkowo u 7 chorych.

Uzyskanie autonomii pokarmowej. Wraz z wydłużaniem się okresu podawania teduglutylidu obserwowano wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia autonomii pokarmowej. Spośród chorych leczonych teduglutydem, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej, czyli pacjentów u których terapia teduglutylidem trwała łącznie 52 tygodnie, osiągnięcie autonomii pokarmowej obserwowano u 3/25 (12%) pacjentów w porównaniu z 2/35 (5,7%) pacjentami we wcześniejszym okresie 24 tygodni leczenia. Uwzględniając wyłącznie chorych z podgrupy

TED/TED, którzy ukończyli próbę *STEPS*-2 i otrzymywali teduglutyd przez 120 tygodni (okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) autonomię pokarmową odnotowano u 10/30 (33%) chorych, przy czym w krótszym okresie (do 24 tygodni) w próbie *STEPS* żaden z pacjentów leczonych teduglutydem nie osiągnął 100% zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe.

Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu. Wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji odnotowywano wzrost odsetka chorych, u których zmniejszała się liczba dni wymagających podawania żywienia pozajelitowego. Spośród chorych leczonych teduglutydem zarówno w trakcie badania *STEPS*, jak i jego wydłużonej fazie *STEPS*-2 (120 tygodni; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) zmniejszenie dni w tygodniu wymagających podawania mieszanin żywieniowych o co najmniej jeden obserwowano u 70% pacjentów, podczas gdy biorąc pod uwagę tylko pierwsze 24 tygodnie terapii (obserwacja w próbie *STEPS*) odsetek ten wynosił 53,8%. Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* odnotowali, że wśród chorych, którzy zakończyli 52 tygodniowy okres leczenia teduglutydem w wydłużonej fazie badania *Jeppesen 2011* zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o co najmniej 1 nastąpiło u 17 (68%) pacjentów. W próbie *Jeppesen 2011* nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego, a więc niemożliwa jest ocena zmian analizowanego punktu końcowego wraz z wydłużeniem okresu terapii.

Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe. Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* odnotowali zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe. Wśród chorych, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej zmniejszenie to wyniosło -4,9 l/tydzień, a więc wartość ta uległa obniżeniu o 52% w odniesieniu do wartości wyjściowej w trakcie 48 tygodni terapii. Uwzględniając wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli pełen okres obserwacji w próbie *STEPS*-2 odnotowano podobną tendencję. Wśród chorych z grupy TED/TED, którzy otrzymywali teduglutyd przez 120 tygodni; okres leczenia tożsamy z czasem trwania terapii w ramach proponowanego programu lekowego) średnia zmiana objętości przyjmowanych tygodniowo mieszanin żywieniowych uległa zmniejszeniu o -7,6 (SD: 4,9) l/tydzień (66% zmniejszenie) w porównaniu z wartością wyjściową. Porównując ten wynik z analizą przeprowadzoną wśród chorych przyjmujących teduglutyd w badaniu RCT *STEPS* należy zauważyć, że wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii objętość przyjmowanych mieszanin żywieniowych uległa dalszej redukcji – po 24 tygodniach leczenia uległa ona zmniejszeniu o -4,4 (SD: 3,80) l/tydzień (zmniejszenie o 32%) w porównaniu do wartości wyjściowej. Wśród chorych przyjmujących teduglutyd przez okres 96-tygodni zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wyniosło 28% (-3,1 l/tydzień) i 39% (4,0 l/tydzień), odpowiednio

dla podgrup PBO/TED i NT/TED (rozpoczynających leczenie w ramach fazy otwartej, a wcześniej otrzymujących placebo lub niewłączonych do badania RCT ze względu na zakończenie rekrutacji).

Bezpieczeństwo

Wydłużenie czasu trwania terapii teduglutydem nie wpłynęło na rodzaj oraz częstość występujących zdarzeń niepożądanych.

W trakcie 52 tygodni trwania leczenia teduglutydem w fazie wydłużonej badania *Jeppesen 2011* zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) odnotowano u 92% chorych otrzymujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień. Wiadomo również, że u 1 (4%) chorego wystąpiło ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, a inny (4%) przerwał leczenie z powodu ciężkiego AEs (niezwiązanego z leczeniem). Dodatkowo odnotowano 1 (4%) przypadek przerwania terapii z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (po 44 tygodniach stosowania teduglutylu). W badaniu *STEPS-2* zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia odnotowano u 95% chorych stosujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień przez okres dodatkowych 96 tygodni (większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie). Spośród odnotowanych TEAEs występujące u 52% uznano za związane z leczeniem, natomiast ciężkie TEAEs wystąpiły u 64% chorych przyjmujących teduglutyd. Zakończenie leczenia odnotowano łącznie u 26% chorych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w wydłużonym okresie obserwacji badania *Jeppesen 2011* należały zakażenia i infekcje pasożytnicze (84%), zaburzenia układu pokarmowego (68%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (52%). Z kolei w próbie *STEPS-2* najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych stanowił ból brzucha (34%) i sepsa odcewnikowa (28%).

Autorzy publikacji *O'Keefe 2013* podali także, że nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych, EKG, masy ciała chorych i wyników badań fizykalnych. Nie odnotowano nowotworów jelita w badaniu kolonoskopii, ani zmian gruczolakowatych. Podobnie w badaniu *STEPS-2* w badaniu kolonoskopowym nie odnotowano żadnych przypadków dysplazji lub nowotworzenia. W badaniu *STEPS-2* opisano trzy przypadki nowotworów zdiagnozowanych w trakcie leczenia teduglutydem, spośród których tylko jeden został uznany za związany z leczeniem (rak gruczołowy o nieznanym pochodzeniu z przerzutami do wątroby, zdiagnozowany 11 miesięcy po rozpoczęciu terapii teduglutydem u chorego z chorobą Hodgkina leczoną z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii w obrębie jamy brzusznej w wywiadzie).

Długoterminowa terapia teduglutydem – badanie STEPS-3

Po zakończeniu badania STEPS-2 chorzy mogli kontynuować leczenie teduglutydem przez kolejne 12 miesięcy w ramach otwartego badania STEPS-3 (doniesienie i plakat Iyer 2014). W badaniu STEPS-3 uczestniczyło 14 pacjentów: 5 leczonych przez okres do 42 miesięcy (począwszy od momentu randomizacji do grupy teduglutylu w próbie STEPS, poprzez okres terapii w fazie wydłużonej STEPS-2) oraz 9 przez okres do 36 miesięcy (chorzy, którzy rozpoczęli terapię teduglutydem w fazie STEPS-2).

W okresie do 42 miesięcy terapii teduglutydem zapotrzebowanie na ŻP uległo zmniejszeniu średnio o 9,8 l/tydzień (o 50%), a liczba dni z żywieniem pozajelitowym w tygodniu uległa zmniejszeniu średnio o 3 dni. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 3/5 (60%) chorych. Ponadto 2 chorych wykazywało autonomię pokarmową – efekt wystąpił w trakcie stosowania teduglutylu w badaniu STEPS-2 i utrzymywał się w badaniu STEPS-3. W populacji ogółem badania STEPS-3 autonomię pokarmową uzyskano łącznie u 4/14 (28,6%) chorych. W długim okresie obserwacji terapia teduglutydem zachowała skuteczność kliniczną oraz charakteryzowała się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do tego, który obserwowano w trakcie wcześniejszych badań STEPS i STEPS-2.

Teduglutyd – badania bez randomizacji

W wyniku przeglądu systematycznego publikacji i doniesień konferencyjnych odnaleziono 10 badań bez randomizacji – 7 z nich stanowiły próby uwzględniające większe populacje chorych (Gardner 2016 – z grupą kontrolną, obejmujące 18 pacjentów i porównujące chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe do pacjentów, którym dodano teduglutyd; Compher 2015 – opis 7 przypadków; Gill 2016 – opis 5 przypadków; Iturrino 2015 – badanie w układzie naprzemiennym z podawaniem teduglutylu przez 7 dni u 8 chorych, wykorzystane w opisie bezpieczeństwa, Lam 2016 – opis 18 chorych leczonych w jednym ośrodku, Petruccelli 2015 – 52 chorych leczonych średnio 38,5 tygodnia i Ukleja 2014, opisany w doniesieniach konferencyjnych Ukleja 2014, Ukleja 2014a i Ukleja 2016 – opis 6 pacjentów), trzy były opisami przypadków (Compher 2015a – opis pacjenta leczonego teduglutydem przez 4,75 roku, Solar 2015 – opis pacjentki, u której wystąpiła autonomia pokarmowa i Zyczynski 2015 – opis przypadku chorej, u której zdiagnozowano przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowatego, a która przyjmowała teduglutyd – wykorzystany w opisie bezpieczeństwa). Próby łącznie oceniały 117 chorych.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o $\geq 20\%$). Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 71% chorych z badania Compher 2015 oraz u wszystkich 6 pacjentów ocenianych

w próbie *Ukleja 2014* i wszystkich 5 pacjentów analizowanych w badaniu *Gill 2016*. Także w dwóch opisach przypadków wystąpiła odpowiedź na leczenie, redukcja wyniosła w *Solar 2015* 100% po 28 tygodniach i *Compher 2015a* – 45% po 36 miesiącach.

Uzyskanie autonomii pokarmowej (całkowite uniezależnienie od ŻP). Autonomię pokarmową uzyskało 9/52 chorych (17%) w *Petruccelli 2015*; 2/7 (29%) w *Compher 2015*; 10/18 (55%) w *Lam 2016*; 3/5 (60%) w *Gill 2016* i 5/6 (83%) w *Ukleja 2014*. W publikacji *Lam 2016* podano, że mediana czasu do uzyskania niezależności od żywienia pozajelitowego wyniosła 8 miesięcy (zakres: 3-36), z kolei w badaniu *Gill 2016* chorzy osiągnęli autonomię po średnio 202 dniach terapii teduglutydem. W badaniu *Compher 2015* u 1 pacjenta (który uczestniczył we wcześniejszych próbach RCT) autonomia utrzymywała się od 7 lat, 6,5 roku od zaprzestania stosowania teduglutylu, u drugiego chorego występowała od roku, ale nadal był leczony tym lekiem. Także w publikacji *Solar 2015* opisywana chora mogła całkowicie zaprzestać przyjmowania żywienia pozajelitowego, co nastąpiło po 28 tygodniach terapii teduglutydem.

Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu. Leczenie teduglutydem skutkowało uzyskaniem co najmniej jednego dodatkowego dnia bez konieczności przyjmowania żywienia pozajelitowego u około 42% pacjentów w próbie *Compher 2015*, u 44% chorych w badaniu *Petruccelli 2015* i 78% pacjentów w próbie *Lam 2016*. Co najmniej 3 dodatkowe dni bez konieczności podawania ŻP odnotowano u około 29% chorych w badaniach *Compher 2015* i *Petruccelli 2015*. W badaniu *Petruccelli 2015* podano także, że średnia liczba dni podawania ŻP uległa redukcji o 0,5 (SD: 2,1) do 4,3 (SD: 1,6) na tydzień w ciągu 12 miesięcy terapii.

W próbie z grupą kontrolną *Gardner 2016* u pacjentów stosujących tylko żywienie pozajelitowe i objętych opieką medyczną nie stwierdzono zmian w liczbie dni przyjmowania żywienia pozajelitowego, podczas gdy u pacjentów otrzymujących dodatkowo teduglutylid liczba ta zmniejszyła się o 1,5 na tydzień.

Tygodniowe zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe. W badaniu *Lam 2016* odnotowano spadek średniej objętości przyjmowanego żywienia pozajelitowego o 6,2 l/tydz. Nieco większą redukcję (o około 10 l/tydz.) odnotowano także w próbie *Compher 2015* – trzeba jednak zaznaczyć przy tym, że dotyczy ona 4 z 7 chorych leczonych długotrwale teduglutydem (pozostałych 3 stosowało leczenie od kilku dni do około półtora miesiąca). Najmniejszy spadek objętości stosowanej mieszaniny żywieniowej stwierdzono w badaniu *Petruccelli 2015* – wyniósł on około 0,07 l/tydz., co może wynikać z faktu, że wynik ten dotyczył jedynie 10 chorych leczonych przez co najmniej 12 miesięcy, bez uwzględnienia danych dla pozostałych 42 pacjentów, wśród których raportowano redukcję dni sto-

sowania żywienia pozajelitowego oraz przypadki autonomii pokarmowej. Ponadto u każdego chorego analizowanego jako osobny przypadek odnotowano zmniejszenie objętości mieszaniny żywieniowej, które mieściło się w zakresie 6,4 do 16,8 l/tydz.

Dobowa diureza. Dane przedstawiono przy opisach poszczególnych przypadków, w badaniu *Compher 2015a* po 52 miesiącach terapii teduglutydem u chorego produkcja moczu zwiększyła się z 1,09 do 1,1 l/dzień, natomiast w przypadku *Solar 2015* z 1,12 do 1,65 l/dzień w okresie 28 tygodniach leczenia.

Zmiana masy ciała. W badaniu kohortowym *Ukleja 2014* podano tylko, że u chorych obserwowano wzrost lub stabilną masę ciała po średnio pół roku leczenia. Także u chorej opisywanej w badaniu *Solar 2015* po 28 tygodniach terapii odnotowano wzrost masy ciała. Natomiast w opisie przypadku w badaniu *Compher 2015a* stwierdzono spadek masy ciała po 58 miesiącach terapii teduglutydem.

W próbie z grupą kontrolną *Gardner 2016* u chorych niestosujących teduglutylu stwierdzono wzrost masy ciała o średnio 1,3 (SD: 4,6) kg, natomiast u chorych leczonych teduglutydem wzrost ten wyniósł 1,6 (SD: 3,4) kg.

Bezpieczeństwo

Ogółem teduglutyd był dobrze tolerowany wśród chorych – do najczęstszych AEs należały ból brzucha, nudności czy powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową. U pojedynczych chorych obserwowano konieczność zakończenia terapii teduglutydem z powodu AEs. Odnotowano także przypadek przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowatego w jamie nosowej i gardle, po którym przerwano terapię teduglutydem – uznano, że związek leczenia z pojawieniem się zmiany nowotworowej jest mało prawdopodobny ze względu na krótki okres między rozpoczęciem terapii a rozpoznaniem nowotworu. W badaniu z grupą kontrolną *Gardner 2016* podano natomiast, że na ostatniej wizycie kontrolnej bólu nie stwierdzono u 80% chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe, opiekę medyczną i teduglutyd w porównaniu do 37% pacjentów niestosujących teduglutylu: OR = 6,6 (95% CI: 2,3; 25,2), $p < 0,05$.

Ocena trwałości efektu leczenia teduglutydem

Ocenę trwałości efektu leczenia teduglutydem 12 miesięcy po jego zakończeniu odnaleziono w próbie *Compher 2015*. Badanie uwzględniało 37 pacjentów, którzy byli leczeni teduglutydem przez co najmniej 24 tygodnie w ramach badania *Jeppesen 2011* i jego wydłużonej fazy *O'Keefe 2013*.

Skuteczność kliniczna

Podczas 12 miesięcy od momentu zaprzestania terapii teduglutydem u 48% pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na to leczenie (definiowaną jako $\geq 20\%$ redukcję objętości mieszanki żywieniowej pod koniec okresu terapii) konieczne było zwiększenie objętości stosowanego żywienia pozajelitowego. U pozostałych 52% chorych w ciągu roku od zaprzestania terapii teduglutydem obserwowano utrzymanie efektu jego działania w postaci dalszego zmniejszenia objętości mieszanki żywieniowej lub braku zmian tej wartości. Podano także, że podczas 12 miesięcy od zakończenia terapii teduglutydem 3 chorych utrzymało autonomię pokarmową uzyskaną podczas tego leczenia.

Bezpieczeństwo

W okresie 12 miesięcy po zakończeniu terapii teduglutydem liczba zakażeń krwi, przyjęć do szpitala oraz wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym w populacji ogólnej wyniosła 25 u 37 pacjentów, z medianą 0 (IQR: 0-1) – 14 powikłań zaobserwowano u 3 chorych wymagających zwiększenia objętości mieszanki żywieniowej po zakończeniu stosowania TED (mediana = 0, zakres: 0-6), a 11 u 7 pacjentów z podgrupy bez zmian lub z obniżeniem tej objętości (mediana = 0; zakres: 0-3). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ($p = 0,12$). Znamienne różnice między grupami stwierdzono natomiast w populacji pacjentów ze stwierdzoną wcześniej odpowiedzią na leczenie teduglutydem – częstość powikłań na osobę na rok była znamienne większa w podgrupie pacjentów, u których nie utrzymał się efekt analizowanej terapii w porównaniu do chorych, u których odnotowano dalszą redukcję objętości mieszanki żywieniowej lub brak zmian w tym parametrze, odpowiednio 1,5 vs 0,38, $p < 0,01$.

Tabela 75. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: teduglutyd vs placebo, badania Jeppesen 2011 i STEPS.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						TED	PBO	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o ≥ 20%)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	43/78 (55,1%) [†]	14/59 (23,7%) [†]	RB = 2,58 (1,54; 4,32) p = 0,0003	NNT = 3 (3; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Uzyskanie autonomii pokarmowej – badanie Jeppesen 2011											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	2/35 (5,7%) [†]	0/16 (0%) [†]	RB = 2,36 (0,12; 46,54) p = 0,5722	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Uzyskanie autonomii pokarmowej – badanie STEPS											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	0/43 (0%) [†]	0/43 (0%) [†]	NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego o ≥ 1 dzień – badanie STEPS											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	21/39 (53,8%) [†]	9/39 (23,1%) [†]	RB = 2,33 (1,23; 4,44) p = 0,0097	NNT = 4 (2; 10)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe [l/tydz.]											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	78	59	ND	WMD = -1,91 (-3,01; -0,81); p = 0,0007	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana doustnej podaży płynów [ml/dzień]											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	78	59	ND	WMD = -252,34 (-286,07;	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników						
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga	
						TED	PBO	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)			
										-218,62	p < 0,0001	
Średnia zmiana dobowej diurezy [ml/dzień]												
2	RCT	brak	brak	brak	brak	78	59	ND	WMD = 120,79 (99,19; 142,38) p < 0,0001	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna	
Średnia zmiana masy ciała [kg]												
2	RCT	brak	brak	brak	brak	70	59	ND	WMD = 1,38 (0,27; 2,49); p = 0,0145	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane												
2	RCT	brak	brak	brak	brak	68/77 (88,3%)†	49/59 (83,1%)†	RR = 1,04 (0,90; 1,19) p = 0,6242	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna	
Ciężkie zdarzenia niepożądane												
2	RCT	brak	brak	brak	brak	28/77 (36,4%)†	17/59 (28,8%)†	RR = 1,25 (0,75; 2,06) p = 0,3922	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia												
2	RCT	brak	brak	brak	brak	8/77 (10,4%)†	4/59 (6,8%)†	RR = 1,33 (0,38; 4,68) p = 0,6519	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna	
Zdarzenia niepożądane związane ze stomią – badanie STEPS												
1	RCT	brak	brak	brak	brak	10/42 (23,8%)†	3/43 (7,0%)†	RR = 3,41 (1,01; 11,54)	NNH = 6 (4; 54)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna	

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						TED	PBO	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		

p = 0,0483

Wzdęcie brzucha – badanie STEPS

1	RCT	brak	brak	brak	brak	9/42 (21,4%) [†]	1/43 (2,3%) [†]	RR = 9,21 (1,22; 69,58) p = 0,0313	NNH = 6 (4; 17)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
---	-----	------	------	------	------	------------------------------	-----------------------------	---	----------------------------------	----------------	-----------

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[†] n/N (%);

ND nie dotyczy.

1.14. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej teduglutylidu stosowanego jako terapii dodanej do żywienia pozajelitowego (ŻP), w związku z zasadnością refundacji stosowania tego leku w ramach programu lekowego leczenia chorych z zespołem jelita krótkiego. Analizę poprzedzono przeglądem systematycznym baz danych informacji medycznych, w wyniku którego zidentyfikowano dwa badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby: *Jeppesen 2011* i *STEPS*, a także ich wydłużone, otwarte fazy, oraz 5 pełnotekstowych badań bez randomizacji uwzględnionych jako opisy przypadków lub serii przypadków. Przegląd systematyczny uzupełniono o wyszukiwanie abstraktów doniesień konferencyjnych, które miało na celu identyfikację streszczeń prezentujących dodatkowe lub uzupełniające dane do włączonych badań RCT, a także identyfikację innych badań klinicznych, celem poszerzenia oceny, w szczególności w zakresie stosowania teduglutylidu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Korzystano również z plakatów prezentujących dodatkowe dane, dostarczonych przez Zamawiającego. W zakresie publikacji pełnotekstowych czułość zastosowanej strategii wyszukiwania została potwierdzona przez 4 przeglądy systematyczne – nie uwzględniały one żadnej publikacji, która spełniałaby przyjęte kryteria włączenia, a zostałyby pominięta w analizie.

Włączone badania RCT były próbami rejestracyjnymi, na podstawie których teduglutyd uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. W obu próbach wykazano, że stosowanie teduglutylidu w porównaniu do placebo prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania chorych na żywienie pozajelitowe, zwiększając tym samym odpowiedź na leczenie (rozumianą jako zmniejszenie tego zapotrzebowania o co najmniej 20%) po 20 tygodniach terapii, utrzymującą się przez kolejne 4 tygodnie. Co za tym idzie stosowanie analizowanego leku prowadziło do istotnego zwiększenia odsetka pacjentów, u których możliwe było skrócenie czasu stosowania żywienia pozajelitowego o co najmniej jeden dzień w tygodniu. Niemniej autonomię pokarmową, czyli możliwości całkowitego zaprzestania żywienia pozajelitowego, osiągnięto u około 6% chorych (wyłącznie w badaniu *Jeppesen 2011*), na uwagę należy jednak mieć fakt, iż dowody naukowe w tym zakresie są ograniczone krótkim okresem obserwacji, wynoszącym w obu próbach 24 tygodnie. Wyniki badań z randomizacją wskazują przy tym, że terapia teduglutylidem w porównaniu do kontroli placebo, wpływała na zmniejszenie podaży doustnej płynów i jednocześnie na zwiększenie dobowej diurezy, co może świadczyć o poprawie zdolności absorpcyjnej jelit. Uwzględniając powyższe, zasadniczym celem stosowania teduglutylidu powinno być uzyskanie maksymalnej redukcji żywienia pozajelitowego, przy utrzymaniu nawodnienia chorych poprzez monitorowanie doustnej podaży płynów i wielkości dobowej diurezy. W badaniach klinicznych odzwierciedleniem tego efektu były zmiany wartości współczynnika skumulowanego wpływu terapii na objętość płynów (ang. *fluid composite*

effect), surogatowego punktu końcowego stanowiącego miarę w większym stopniu przybliżającą rzeczywisty efekt kliniczny teduglutylu. W tym kontekście ocena samego odsetka odpowiedzi na podstawie zmian zapotrzebowania na ŻP może nie dostarczać wiarygodnych wniosków w zakresie skuteczności klinicznej, co należy mieć na uwadze w przypadku stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących placebo w próbie *STEPS* (30% w porównaniu do 6% w grupie kontrolnej próby *Jeppesen 2011*) – zasadniczo wynikał on z przyjętego algorytmu dostosowania żywienia pozajelitowego, zakładającego większą i szybszą redukcję mieszanin odżywczych w porównaniu do próby *Jeppesen 2011*, podczas gdy w rzeczywistości chorzy musieli kompensować utratę płynów większą podażą doustną, przy jedynie niewielkiej zmianie diurezy.

Kolejnym aspektem wymagającym uwagi jest ocena jakości życia chorych z ZKJ. Ocenę taką podjęto w badaniu *STEPS*, w którym jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami postępowania terapeutycznego w zakresie zmian ogólnego wyniku kwestionariusza SBS-QoL, jak i odsetka pacjentów uzyskujących minimalną klinicznie istotną poprawę wyniku tego kwestionariusza (o co najmniej 18,4 punktu). Zaznaczyć jednak należy, że nie stanowiła ona głównego punktu końcowego, a dobór wielkości próby nie uwzględniał oceny efektu teduglutylu w odniesieniu do jakości życia chorych. Istotna wydaje się również argumentacja podniesiona przez autorów badania, wskazująca, iż wykazanie istotnej statystycznie wyższości teduglutylu nad placebo było utrudnione (*skewed*), uwzględniając zależności zachodzące pomiędzy zapotrzebowaniem na ŻP, a zmianami w doustnej podaży płynów i diurezie, wyrażane przez dyskutowane wcześniej zmiany współczynnika FCE.

Teduglutyd charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, jego dodanie do żywienia pozajelitowego w porównaniu do stosowania samego żywienia pozajelitowego nie zwiększało w sposób istotny statystycznie częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie prowadziło również do większego odsetka pacjentów przerywających leczenie. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących teduglutyd należał ból brzucha i nudności, natomiast jedynymi, które obserwowano częściej u osób stosujących ten lek były zdarzenia związane ze stomią i wzdęciem brzucha.

Oceny w dłuższym okresie obserwacji dostarczają wydłużone fazy badań *Jeppesen 2011* i *STEPS*, odpowiednio *O'Keefe 2013* i *STEPS-2*, które reprezentują okres stosowania teduglutylu do 120 tygodni (łącznie z etapem z randomizacją, *STEPS-2*), a więc okres porównywalny z proponowanym w programie lekowym ($\leq 2,5$ roku). Wyniki obu faz wydłużonych potwierdzają skuteczność kliniczną teduglutylu wykazaną w okresie 24 tygodni leczenia, wskazując, iż odpowiedź na leczenie – co najmniej 20% zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP – wystąpiła u 68% i 93% odpowiednio po 52 i 120 tygodniach

terapii. Efekt terapii w postaci tak zdefiniowanej odpowiedzi utrzymywał się w miarę długości okresu obserwacji u większości pacjentów uzyskujących odpowiedź w ramach etapu z randomizacją – po 52 tygodniach obserwacji występował on u 75%, a po 120 tygodni u 95% pacjentów. Ponadto kontynuowanie terapii teduglutylem skutkowało zwiększeniem odsetka chorych uzyskujących autonomię pokarmową – w przypadku badania *Jeppesen 2011* uległ on podwojeniu w fazie wydłużonej (12% vs około 6% na końcu etapu z randomizacją), a w przypadku fazy *STEPS-2* wynosił 33% (w porównaniu do braku przypadku uzyskania autonomii pokarmowej w badaniu RCT *STEPS*). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że u 2 chorych, u których zakończono żywienie pozajelitowe w trakcie wydłużonej fazy *STEPS-2*, efekt autonomii pokarmowej utrzymywał się na kolejnym etapie terapii teduglutylem – w ramach prospektywnego badania *STEPS-3* (łączy okres leczenia wynosił u tych chorych odpowiednio 126 i 130 tygodni). Ogółem w badaniu tym (*STEPS-3*) autonomię pokarmową uzyskano u 4 na 14 (28,6%) chorych otrzymujących terapię teduglutylem do 144 tygodni. Wyniki końcowe nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej, w raporcie korzystano z doniesienia konferencyjnego i plakatu dostarczonego przez Zamawiającego.

Poza wydłużonymi fazami odnalezionych badań RCT nie zidentyfikowano wiarygodnych prób klinicznych, które oceniałyby terapię teduglutylem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z zespołem krótkiego jelita. Włączono natomiast 10 prób (w tym 5 opisanych w postaci doniesień konferencyjnych), które w większości prezentowały wyniki dotyczące efektywności klinicznej leczenia teduglutylem w okresie dłuższym niż w badaniach z randomizacją. Analizowane badania potwierdzają częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie obserwowaną w wydłużonych fazach badań RCT. Autonomię pokarmową uzyskało od 17% do 83% chorych, w zależności badania (największy odsetek odnotowano w próbie włączającej 6 chorych). W części prób bez randomizacji odnotowano także zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego, tygodniowego zapotrzebowania na ŻP, dobowej diurezy czy zmiany masy ciała. Ogółem teduglutyd był dobrze tolerowany – najczęstszymi AEs były ból brzucha, nudności i powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową. Przerwanie leczenia z powodu AEs odnotowano u pojedynczych chorych.

Zauważyć należy przy tym, że w próbie *Compher 2015* autonomia pokarmowa osiągnięta u 1 pacjenta utrzymywała się około 7 lat, nawet po zaprzestaniu stosowania teduglutylu. Takie przypadki obserwowano także w próbie oceniającej trwałość efektu leczenia teduglutylem, gdzie odnotowano, że u 3 pacjentów, którzy uzyskali autonomię pokarmową podczas tej terapii, utrzymała się ona w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Co więcej według doświadczeń ekspertów klinicznych utrzymanie długotrwałej niezależności od żywienia pozajelitowego po zaprzestaniu stosowania analizowanego leku zostało również potwierdzone u czterech pacjentów polskich (*Kunecki 2016*).

Teduglutyd u pacjentów z zespołem krótkiego jelita ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego ze ściśle określonymi kryteriami włączenia. Przeprowadzona w niniejszym raporcie szczegółowa analiza chorych uzyskujących autonomię pokarmową w ramach włączonych prób RCT i badań bez randomizacji wykazała, że wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne tych pacjentów spełniają w większości wymogi kwalifikacji do proponowanego programu. Tym samym potwierdza to założenia polskich ekspertów klinicznych (*Kunecki 2016*) o tym, że przy odpowiednim dostosowaniu profilu pacjentów kierowanych do terapii teduglutydem całkowite zaprzestanie suplementacji pozajelitowej i jej utrzymanie po odstawieniu leku jest wysoce prawdopodobne.

1.15. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa wiarygodne badania RCT z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, dostarczające danych na temat efektywności klinicznej teduglutylidu w okresie 24 tygodni leczenia; dane długoterminowe pochodziły z otwartych faz wydłużonych obu badań, w których mogli uczestniczyć chorzy po zakończeniu badań z randomizacją; w jednej z wydłużonych faz, *STEPS-2*, wyróżniono podgrupę chorych otrzymujących teduglutylid przez okres do 120 tygodni, który był najbardziej zbliżony do czasu leczenia w proponowanym projekcie lekowym – należy jednak uwzględnić, że teduglutylid jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich;
- w uwzględnionych badaniach RCT zastosowano różne protokoły modyfikacji objętości podawanej mieszanki odżywczej w trakcie stosowania teduglutylidu; zastosowana w badaniu *STEPS* modyfikacja objętości żywienia pozajelitowego przewidywała wcześniejszą i większą redukcję, przyjęta została na podstawie wyników wcześniejszego badania *Jeppesen 2011*;
- ograniczone dane kliniczne zwłaszcza w kontekście skuteczności długoterminowej, występowania autonomii pokarmowej oraz utrzymywania się efektu teduglutylidu, wymagały ujęcia opisów przypadków, a także danych nieopublikowanych w pełnym tekście (m.in. posterów i doniesień konferencyjnych) – jak wspomniano, należy jednak uwzględnić, że teduglutylid jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich; opis długoterminowej terapii teduglutylidem (wyniki do 42. miesiąca obserwacji) oparto jedynie na ograniczonych danych przedstawionych w doniesieniu konferencyjnym i posterze (*STEPS-3*); ponadto dane na temat utrzymywania się efektu stosowania teduglutylidu po zakończeniu leczenia, w tym przede wszystkim autonomii pokarmowej, były ograniczone, niemniej odnaleziono w ramach wspomnianego szerokiego przeglądu systematycznego opisy przypadków wskazują na występowanie takiego efektu, co zostało potwierdzone również doświadczeniami i opinią polskich ekspertów klinicznych (*Kunecki 2016*);
- długookresowe dane na temat częstości występowania autonomii pokarmowej pochodziły z badań bez grupy kontrolnej, należy jednak zaznaczyć, że kryteria programu lekowego obejmują zapis o udokumentowanym braku możliwości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego w okresie ostatnich 12 miesięcy bez zastosowania teduglutylidu;
- kryteria włączenia populacji w odnalezionych badaniach z randomizacją, jak również próbach klinicznych bez randomizacji nie obejmowały ściśle kryteriów określonych przez zespół ekspertów klinicznych w programie lekowym, które powinny selekcjonować pacjentów z większym prawdopodobieństwem wystąpienia autonomii pokarmowej, niemniej porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań RCT z charakterystykami chorych, którzy

osiągnęli autonomię pokarmową wskazuje, że wyniki uzyskane w badaniach RCT są wynikami konserwatywnymi; włączenie do badań wyłącznie chorych o charakterystykach zbliżonych do odnotowanych w podgrupie pacjentów osiągających całkowitą niezależność od ŻP (a więc jednocześnie zbliżonych do podgrupy polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego) prawdopodobnie zwiększyłoby odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie i prawdopodobieństwo wystąpienia autonomii pokarmowej;

- w części badań bez randomizacji nie podano informacji o stosowanej dawce leku, jednak uwzględniono je w niniejszej analizie, gdyż przedstawiają dane na temat efektywności praktycznej; wszystkie badania tego typu zostały opublikowane po dacie dopuszczenia teduglutylidu do obrotu, założyć można zatem, że zastosowano w dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

1.16. Wnioski końcowe

Teduglutyd, analog glukagonopodobnego peptydu-2, zaliczany do leków stosowanych w chorobach rzadkich, wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt. W badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w stabilnym okresie po adaptacji jelita, w porównaniu do placebo, wykazano znamienne statystycznie wpływy teduglutylu na zwiększenie odsetka chorych z co najmniej 20% zmniejszeniem zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe oraz zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego i liczby dni ze stosowaniem procedury. Szczególne działanie teduglutylu dotyczy możliwości wystąpienia autonomii pokarmowej i całkowitego uniezależnienia chorego od konieczności stosowania żywienia pozajelitowego. Biorąc pod uwagę potencjalne powikłania tej procedury oraz znaczący wpływ na jakość życia, możliwość wystąpienia autonomii pokarmowej stanowi istotną korzyść dla tych pacjentów i możliwość powrotu do normalnego funkcjonowania. Długoterminową skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo teduglutylu, w tym występowanie i utrzymywanie autonomii pokarmowej potwierdzono w ramach otwartych faz badań z randomizacją oraz prób klinicznych bez randomizacji opisujących efektywność praktyczną.

2. Piśmiennictwo

- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Berghöfer 2013** Berghöfer P, Fragkos KC, Baxter JP, Forbes A, Joly F, Heinze H, Loth S, Pertkiewicz M, Messing B, Jeppesen PB. Development and validation of the disease-specific Short Bowel Syndrome-Quality of Life (SBS-QoL™) scale. Clin Nutr. 2013 Oct;32(5):789-96.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- BR 2016** Badanie rejestrowe. Populacja chorych z zespołem jelita krótkiego w Polsce. Aestimo2016
- Burness 2013** Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: a review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. Drugs. 2013;73(9):935-47.
- ChPL Revestiv[®] 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Revestiv. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human_med_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 22 czerwca 2016 r.
- Compher 2011** Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, Rochling F, Messing B. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:603-609.
- Compher 2011** Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, Rochling F, Messing B. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(5):603-9.
- Compher 2015** Compher C, Boullata JI, Pickett-Blakely O, Schiavone P, Stoner N, Kinosian BP. Clinical Management of Patients With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome During Teduglutide Therapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015 Jun 25. pii: 0148607115594010.
- Compher 2015a** Compher C, Levinson K, Cambor CL, Stoner N, Boullata JI, Piarulli A, Kinosian B. A Patient With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome and Cardiovascular Disease With 4-Year Exposure to Teduglutide. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2015.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Dibb 2013** Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Mar;37(6):587-603.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Summary of opinion. Revestiv. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human_med_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 22.06.2016 r.
- EudraVigilance 2016** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#.
Data ostatniego dostępu: 22.06.2016 r.
- Fujioka 2014** Fujioka K, Pertkiewicz M, Gabe S, Youssef NN, Jeppesen PB. Final results of STEPS-2, a 2-year multicenter open-label clinical trial: safety and efficacy of long-term teduglutide 0.05 mg/kg/day treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(1):138-139.

- Fujioka 2015** Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, et al. Gastrointestinal complaints in Patients with Short Bowel Syndrome using narcotics while receiving teduglutide. Clinical Nutrition Week 2015, February 14-17, 2015, Long Beach, California.
- Fujioka 2015a** Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, Li B, Youssef NN, Schneider SM. Association between abdominal complaints and narcotic use among patients with short bowel syndrome receiving teduglutide. Transplantation. 2015;99(6):S27
- Fujioka 2015b** Fujioka K, Schneider SM, Benjamin L, et al. Teduglutide, a Recombinant Analog of GLP-2, Reduces Parenteral Support in Patients with Short Bowel Syndrome Regardless of Ultra-Short Remnant Bowel and/or No Colon-in Continuity Anatomy. Transplantation. 2015;99:S27.
- Gardner 2016** Gardner G, Dupont A, Malaty HM. Outcomes of teduglutide treatment in patients with short bowel syndrome. Gastroenterology 2016; 150(4):S163.
- Gill 2016** Gill B, Segovia C, Montezuma D, Jafri SM. Management of short bowel syndrome with teduglutide-a single center experience. Gastroenterology 2016; 150(4):S903.
- Gilroy 2010** Outcomes when Teduglutide is Provided to Short Bowel Syndrome (SBS) Patients on an Optimized Parenteral Nutrition(PN) Regimen. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2010;34(2):174.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Iturrino 2015** Iturrino J, Camilleri M, Acosta A, O'Neill J, Burton D, Edakkanambeth Varayil J, Carlson PJ, Zinsmeister AR, Hurt R. Acute Effects of a Glucagon-Like Peptide 2 Analogue, Teduglutide, on Gastrointestinal Motor Function and Permeability in Adult Patients With Short Bowel Syndrome on Home Parenteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2015.
- Iyer 2013** Iyer KR, Joelsson B, Heinze H, et al. Complete Enteral Autonomy and Independence From Parenteral Nutrition/Intravenous Support in Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure - Accruing Experience with Teduglutide. Gastroenterology. 2013;144(5_suppl 1):S169.
- Iyer 2014** Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, et al. Long-term safety and efficacy with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF). The STEPS-3 Study. Clinical Nutrition. 2014;33(suppl 1):S167-S168.
Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, et al. Long-Term Safety and Efficacy With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (SBS-IF): The STEPS-3 Study (PP102-MON). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Iyer 2014a** Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, Ziegler TR, Youssef NN, Seidner D. Safety and efficacy of long-term teduglutide for patients with short bowel syndrome and intestinal failure: final results of the STEPS-3 study. United Eur Gastroenterol J. 2014;2(A1):A111.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Jeejeebhoy 2014** Jeejeebhoy K, Schneider S, Gabe S, et al. Teduglutide Treatment and Associated Parenteral Support (PS) Reductions in Adult Short Bowel Syndrome (SBS) Patients With Ultra-Short Remnant Bowel and/or No Colon in Continuity. The American Journal of Gastroenterology. 2014;109(suppl 2):S119.
- Jeppesen 2005** Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel

syndrome patients. *Gut*. 2005 Sep;54(9):1224-31.

- Jeppesen 2005** Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagonlike peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. 2005;54:1224-1231.
- Jeppesen 2008** Jeppesen PB, Messing B, Pertkiewicz M, et al. Teduglutide, a Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2) Analog, Improves Fluid Balance in Short Bowel Syndrome (SBS) Patients Depending On Parenteral Support (PN). *Gastroenterology*. 2008;134(4_suppl 1):A110-A111.
- Jeppesen 2009** Jeppesen P, Tappenden K, Gilroy R, et al. Teduglutide, a novel GLP-2 analogue, decreases fecal wet weight, sodium and potassium excretion in short bowel syndrome (SBS) patients dependent on parenteral nutrition (PN). *Gastroenterology*. 2009;136(5):A139.
- Jeppesen 2009a** Jeppesen P, O'Keefe S, Gilroy R, Seidner D, Messing B. Teduglutide (TG) improves electrolyte and wet weight absorption in short bowel syndrome (SBS) patients, but this is not correlated to increases in plasma citrulline (PC). *Am J Gastroenterol*. 2009;104:S409.
- Jeppesen 2009b** Jeppesen P, Tappenden K, Gilroy R, et al. The influence of teduglutide, a novel GLP-2 analogue, on energy absorption in short bowel syndrome (SBS) patients dependent on parenteral nutrition (PN). *Gastroenterology*. 2009;136(5):A539.
- Jeppesen 2011** Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902-914.
- Jeppesen 2011a** Jeppesen P, Pertkiewicz M, Fujioka K, et al. The Fluid Composite Effect (FCE): A Clinically Important Surrogate Measure of Intestinal Absorption in Adult Subjects with Short Bowel Syndrome (SBS)-Intestinal Failure (IF) Dependent on Parenteral Support (PS) Being Treated with Teduglutide. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(suppl 2):S96.
- Jeppesen 2012** Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473-1481.e3.
- Jeppesen 2013** Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghöfer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide - Analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2013;32(5):713-721.
- Jeppesen 2014** Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, et al. Safety and efficacy of long-term teduglutide treatment: findings from a 2-year, open-label extension trial, STEPS-2. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(1 suppl):A111.
- Jeppesen 2014a** Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, et al. Long-term safety and efficacy of teduglutide treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): final results of a 2-year, multicenter, open-label trial. 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Jeppesen 2014b** Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, et al. Independence from parenteral support achieved with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clinical Nutrition*. 2014;33(suppl 1):S68-S69.
- Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, et al. Independence From Parenteral Support Achieved With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (PP131-SUN). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Kunecki 2016** Kunecki M, Kłęk S, Sobocki J, Matysiak K, Karwowska K, Urbanowicz K. Kryteria leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita - wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I - chorzy rokujący

uwolnienie od żywienia pozajelitowego. *Postępy Żywienia Klinicznego* 2016;2(39): 2-7.

- Lam 2016** Lam K, Schwartz L, Kishore R, et al. Single Center Experience With Use of Teduglutide in Adult Patients With Short Bowel Syndrome. *Clinical Nutrition Week 2016*, January 16-19, Austin, Texas.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Naberhuis 2015** Naberhuis JK, Tappenden KA. Teduglutide for Safe Reduction of Parenteral Nutrient and/or Fluid Requirements in Adults: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Apr 16. pii: 0148607115582063. [Epub ahead of print]
- NICE 2016** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>. Data ostatniego dostępu: 6 maja 2016 r.
- O'Keefe 2013** O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):815-23.e1-3.
- Orphanet 2016** Orphanet Report Series. Orphan Drug Collection. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. April 2016.
Dostępne online pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
Data ostatniego dostępu: 6 maja 2016 r.
- Pertkiewicz 2015** Pertkiewicz M. III. Choroby układu pokarmowego. E.2.2. Zespół krótkiego jelita. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna Kraków*, 2015; 980-982.
- Petrucelli 2015** Petrucelli K, Youssef NN, Li B, et al. Teduglutide Treatment in Adult Patients With Short Bowel Syndrome (SBS): Initial Clinical Experience of Management Through a Specialized Infusion Pharmacy (SIP) Service. *The American Journal of Gastroenterology.* 2015;110(suppl 1):S750.
- Schwartz 2013** Schwartz LK, Fujioka K, Jeppesen PB, et al. Continued Improvement and Maintenance of Parenteral Nutrition and/or Intravenous Fluid Support Volume Reduction in Patients with Long-Term Teduglutide Treatment: Results of an Ongoing Long-Term Open-Label Study (#1520168). *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week 2013*, February 9-13, 2013, Phoenix.
Schwartz LK, Fujioka K, Jeppesen PB, et al. Continued Improvement and Maintenance of Parenteral Nutrition and/or Intravenous Fluid Support Volume Reduction in Patients with Long-Term Teduglutide Treatment: Results of an Ongoing Long-Term Open-Label Study (#47). *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week 2013*, February 9-13, 2013, Phoenix. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Schwartz 2016** Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e142.
- Sharif 2013** Sharif MO, Sharif FNJ, Ali H, Ahmed F. Systematic reviews explained: AMSTAR – how to tell the good from the bad and the ugly. *Oral Health Dent Manag.* 2013;12(1):9-16.
- Shea 2007** Shea BJ, Grimshaw JM., Wells GA., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.*

2007;7:10.

- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1013-1020.
- Solar 2015** Solar H, Moulin L, Crivelli A, Echevarria C, Rumbo C, Gondolessi GE. "The New Kid On The Block" has arrived to Latin America: Report of the first short bowel syndrome patient achieving intestinal autonomy with teduglutide. *Transplantation.* 2015;99(6):S25-S26.
- Tappeneden 2013** Tappeneden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(7):602-7.
- Ukleja 2014** Ukleja A, Alvarez A, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome-intestinal failure. A single center experience. *United European Gastroenterology Journal.* 2014;2(1 suppl):A286.
- Ukleja 2014a** Ukleja A, Alvarez A, Alvarez K, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome: a single center experience. *Clin Nutr.* 2014;33(suppl 1):S178.
- Ukleja 2016** Ukleja A, Milicevic L. Complexity in Management of Parenteral Support Dependent Patient With SBS on Teduglutide Therapy. A Case Report. *Clinical Nutrition Week 2016, January 16-19, Austin, Texas.*
- Wells 2016** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 6 maja 2016 r.
- Wilhelm 2014** Wilhelm SM, Lipari M, Kulik JK, Kale-Pradhan PB. Teduglutide for the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2014;48(9):1209-1213. [Epub ahead of print]
- Zyczynski 2015** Zyczynski LE, McHugh JB, Gribbin TE, Schuetze SM. Alveolar rhabdomyosarcoma in a 69-Year-Old woman receiving glucagon-like peptide-2 therapy. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach RCT według narzędzia „risk of bias”

Tabela 76. Wyniki oceny jakości badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.

Element oceny		Jeppesen 2011	STEPS
Procedura randomizacji	Ryzyko błędu	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny
	Uzasadnienie	brak opisu metody alokacji chorych do wyróżnionych grup	brak opisu metody alokacji chorych do wyróżnionych grup
Utajnienie procesu randomizacji	Ryzyko błędu	niskie	niskie
	Uzasadnienie	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego
Zaślepienie chorych i personelu medycznego	Ryzyko błędu	niskie	niskie
	Uzasadnienie	zaślepienie pacjentów oraz badaczy, utrzymywane za pomocą placebo dopasowanego pod względem wyglądu do teduglutylidu	zaślepienie pacjentów oraz badaczy, za pomocą placebo w grupie kontrolnej, nie przedstawiono szczegółów dotyczących utrzymania zaślepienia
Zaślepienie oceny punktów końcowych	Ryzyko błędu	niskie	niskie
	Uzasadnienie	badanie opisane jako próba podwójnie zaślepienia; w celu uniknięcia zniesienia zaślepienia ocena objętości ŻP oraz ocena fizykalna i bezpieczeństwa wykonywane przez niezależnych badaczy, z uwagi na znane zdarzenia niepożądane związane z terapią analogami GLP-2, do których należy teduglutyd (obrzęk stomii)	badanie opisane jako próba podwójnie zaślepienia; w celu uniknięcia zniesienia zaślepienia ocena i modyfikacja objętości PŻ oraz ocena fizykalna i bezpieczeństwa wykonywane przez niezależnych badaczy, z uwagi na znane zdarzenia niepożądane związane z terapią analogami GLP-2, do których należy teduglutyd (reakcje w miejscu iniekcji, zmiany w obrębie stomii)
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych	Ryzyko błędu	wysokie	niskie
	Uzasadnienie	badanie ukończyło 77% i 94% chorych odpowiednio w grupie teduglutylidu w dawce 0,05 mg/kg/dzień i placebo; odnotowano wysoki odsetek chorych wycofanych z grupy teduglutylidu, który nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej; nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przyczynach wykluczeń, (w grupie teduglutylidu główne to decyzja chorego i zdarzenia niepożądane); zaznaczyć należy, że w badaniu oceniano małe liczebnie grupy, liczące odpowiednio 35 i 16 chorych	badanie ukończyło 91% chorych w grupach teduglutylidu i placebo, różnica pomiędzy grupami w odsetku chorych przerywających badanie była nieistotna statystycznie, przyczyny wykluczeń były porównywalne
Selektywna prezentacja wyników	Ryzyko błędu	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny
	Uzasadnienie	brak protokołu badania	brak protokołu badania
Inne czynniki	Ryzyko błędu	niskie	niskie
	Uzasadnienie	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano

3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.2.1. Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: dobrem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (*Higgins 2011*).

Tabela 77. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (<i>other bias</i>)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

3.2.2. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 78. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.2.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2016*).

Tabela 79. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.2.4. Kwestionariusz SBS-QoL

Kwestionariusz SBS-QoL jest zwalidowanym narzędziem pozwalającym ocenić wpływ zespołu krótkiego jelita na jakość życia pacjentów z ZKJ. Składa się on z 17 części (*items*), podzielonych na dwie podskale (zawierających odpowiednio 11 i 6 części) pozwalających ocenić wpływ choroby na poszczególne aspekty jakości życia w okresie ostatnich 7 dni. Stopień tego wpływu jest oceniany samodzielnie

przez pacjentów z zastosowaniem skali VAS (z ang. *visual analogue scale*). Dodając wyniki uzyskane dla każdej z części kwestionariusza można uzyskać wynik całkowity w zakresie 0-170 punktów, odpowiadających od najlepszej do najgorszej jakości życia chorego. Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 18,4 punktu (*Berghöfer 2013, Jeppesen 2013*).

3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania RCT	
Jeppesen 2011	Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. <i>Gut</i> . 2011;60(7):902-914.
Doniesienia konferencyjne <i>Jeppesen 2008</i>	Jeppesen PB, Messing B, Pertkiewicz M, et al. Teduglutide, a Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2) Analog, Improves Fluid Balance in Short Bowel Syndrome (SBS) Patients Depending On Parenteral Support (PN). <i>Gastroenterology</i> . 2008;134(4_suppl 1):A110-A111.
STEPS (Jeppesen 2012)	Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. <i>Gastroenterology</i> . 2012;143(6):1473-1481.e3.
Doniesienia konferencyjne <i>Jeppesen 2011a</i>	Jeppesen P, Pertkiewicz M, Fujioka K, et al. The Fluid Composite Effect (FCE): A Clinically Important Surrogate Measure of Intestinal Absorption in Adult Subjects with Short Bowel Syndrome (SBS)-Intestinal Failure (IF) Dependent on Parenteral Support (PS) Being Treated with Teduglutide. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> . 2011;106(suppl 2):S96.
<i>Jeejeebhoy 2014</i>	Jeejeebhoy K, Schneider S, Gabe S, et al. Teduglutide Treatment and Associated Parenteral Support (PS) Reductions in Adult Short Bowel Syndrome (SBS) Patients With Ultra-Short Remnant Bowel and/or No Colon in Continuity. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> . 2014;109(suppl 2):S119.
<i>Fujioka 2015b</i>	Fujioka K, Schneider SM, Benjamin L, et al. Teduglutide, a Recombinant Analog of GLP-2, Reduces Parenteral Support in Patients with Short Bowel Syndrome Regardless of Ultra-Short Remnant Bowel and/or No Colon-in Continuity Anatomy. <i>Transplantation</i> . 2015;99:S27.
STEPS (Jeppesen 2013)	Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghöfer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide - Analyses from a randomised, placebo-controlled study. <i>Clin Nutr</i> . 2013;32(5):713-721.
Fujioka 2015 (do Jeppesen 2011, STEPS)	Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, et al. Gastrointestinal complaints in Patients with Short Bowel Syndrome using narcotics while receiving teduglutide. <i>Clinical Nutrition Week 2015</i> , February 14-17, 2015, Long Beach, California.
Fujioka 2015a (do Fujioka 2015)	Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, Li B, Youssef NN, Schneider SM. Association between abdominal complaints and narcotic use among patients with short bowel syndrome receiving teduglutide. <i>Transplantation</i> . 2015;99(6):S27.
Wydłużone fazy badań RCT	
O'Keefe 2013 (do Jeppesen 2011)	O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2013;11(7):815-23.e1-3.
Doniesienia konferencyjne <i>Gilroy 2010</i>	Outcomes when Teduglutide is Provided to Short Bowel Syndrome (SBS) Patients on an Optimized Parenteral Nutrition(PN) Regimen. <i>Journal of Parenteral and Enteral Nutrition</i> . 2010;34(2):174.
STEPS-2 (Schwartz 2016)	Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. <i>Clin Transl Gastroenterol</i> . 2016;7:e142.
Doniesienia konferencyjne <i>Jeppesen 2014</i>	Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, et al. Safety and efficacy of long-term teduglutide treatment: findings from a 2-year, open-label extension trial, STEPS-2. <i>United European Gastroenterology Journal</i> . 2014;2(1 suppl):A111.
<i>Jeppesen 2014a</i>	Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, et al. Long-term safety and efficacy of teduglutide treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): final results of a 2-year, multicenter, open-label trial. 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
<i>Schwartz 2013</i>	Schwartz LK, Fujioka K, Jeppesen PB, et al. Continued Improvement and Maintenance of Parenteral Nutrition and/or Intravenous Fluid Support Volume Reduction in Patients with Long-Term

Teduglutide Treatment: Results of an Ongoing Long-Term Open-Label Study (#1520168). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week 2013, February 9-13, 2013, Phoenix.

Schwartz LK, Fujioka K, Jeppesen PB, et al. Continued Improvement and Maintenance of Parenteral Nutrition and/or Intravenous Fluid Support Volume Reduction in Patients with Long-Term Teduglutide Treatment: Results of an Ongoing Long-Term Open-Label Study (#47). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week 2013, February 9-13, 2013, Phoenix. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.

STEPS-3 (Iyer 2014)

Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, et al. Long-term safety and efficacy with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF). The STEPS-3 Study. *Clinical Nutrition*. 2014;33(suppl 1):S167-S168.

Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, et al. Long-Term Safety and Efficacy With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (SBS-IF): The STEPS-3 Study (PP102-MON). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.

Charakterystyka kliniczna chorych uzyskujących autonomię pokarmową w badaniach RCT i fazach wydłużonych

Iyer 2013

Iyer KR, Joelsson B, Heinze H, et al. Complete Enteral Autonomy and Independence From Parenteral Nutrition/Intravenous Support in Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure - Accumulating Experience with Teduglutide. *Gastroenterology*. 2013;144(5_suppl 1):S169.

Jeppesen 2014b

Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, et al. Independence from parenteral support achieved with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clinical Nutrition*. 2014;33(suppl 1):S68-S69.

Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, et al. Independence From Parenteral Support Achieved With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (PP131-SUN). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.

Badania bez randomizacji

Compher 2011

Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, Rochling F, Messing B. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5):603-9.

Compher 2015

Compher C, Boullata JI, Pickett-Blakely O, Schiavone P, Stoner N, Kinosian BP. Clinical Management of Patients With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome During Teduglutide Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Jun 25. pii: 0148607115594010.

Compher 2015a

Compher C, Levinson K, Cambor CL, Stoner N, Boullata JI, Piarulli A, Kinosian B. A Patient With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome and Cardiovascular Disease With 4-Year Exposure to Teduglutide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.

Gardner 2016

Gardner G, Dupont A, Malaty HM. Outcomes of teduglutide treatment in patients with short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 150(4):S163.

Gill 2016

Gill B, Segovia C, Montezuma D, Jafri SM. Management of short bowel syndrome with teduglutide—a single center experience. *Gastroenterology* 2016; 150(4):S903.

Iturrino 2015

Iturrino J, Camilleri M, Acosta A, O'Neill J, Burton D, Edakkanambeth Varayil J, Carlson PJ, Zinsmeister AR, Hurt R. Acute Effects of a Glucagon-Like Peptide 2 Analogue, Teduglutide, on Gastrointestinal Motor Function and Permeability in Adult Patients With Short Bowel Syndrome on Home Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.

Lam 2016

Lam K, Schwartz L, Kishore R, et al. Single Center Experience With Use of Teduglutide in Adult Patients With Short Bowel Syndrome. *Clinical Nutrition Week 2016*, January 16-19, Austin, Texas.

Petrucelli 2015

Petrucelli K, Youssef NN, Li B, et al. Teduglutide Treatment in Adult Patients With Short Bowel Syndrome (SBS): Initial Clinical Experience of Management Through a Specialized Infusion Pharmacy (SIP) Service. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(suppl 1):S750.

Solar 2015

Solar H, Moulin L, Crivelli A, Echevarria C, Rumbo C, Gondolesi GE. "The New Kid On The Block" has arrived to Latin America: Report of the first short bowel syndrome patient achieving intes-

tinal autonomy with teduglutide. Transplantation. 2015;99(6):S25-S26.

Ukleja 2014

Ukleja A, Alvarez A, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome-intestinal failure. A single center experience. United European Gastroenterology Journal. 2014;2(1 suppl):A286.

**Ukleja 2014a
(do Ukleja 2014)**

Ukleja A, Alvarez A, Alvarez K, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome: a single center experience. Clin Nutr. 2014;33(suppl 1):S178.

**Ukleja 2016
(do Ukleja 2014)**

Ukleja A, Milicevic L. Complexity in Management of Parenteral Support Dependent Patient With SBS on Teduglutide Therapy. A Case Report. Clinical Nutrition Week 2016, January 16-19, Austin, Texas.

Zyczynski 2015

Zyczynski LE, McHugh JB, Gribbin TE, Schuetze SM. Alveolar rhabdomyosarcoma in a 69-Year-Old woman receiving glucagon-like peptide-2 therapy. Case Rep Oncol Med. 2015;2015.

3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Jeppesen PB, Lund P, Gottschalck IB, Nielsen HB, Holst JJ, Mortensen J, Poulsen SS, Quistorff B, Mortensen PB. Short bowel patients treated for two years with glucagon-like peptide 2: Effects on intestinal morphology and absorption, renal function, bone and body composition, and muscle function. *Gastroenterol Res Pract* 2009

Nieodpowiednia interwencja – brak teduglutylidu

Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54(9):1224-1231

Nieodpowiednia interwencja – teduglutyd podawany w dobowej dawce 0,03 mg/kg, 0,10 mg/kg lub 0,15 mg/kg

Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7):602-607

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *Jeppesen 2011*, w której oceniano cechy morfologiczne błony śluzowej jelit na podstawie próbek biopsji u chorych uczestniczących w tym badaniu

3.5. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Burness 2013

Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: A review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Drugs*. 2013;73(9):935-947.

Dibb 2013

Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: The management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):587-603.

Naberhuis 2015

Naberhuis JK, Tappenden KA. Teduglutide for Safe Reduction of Parenteral Nutrient and/or Fluid Requirements in Adults: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.

Wilhelm 2014

Wilhelm SM, Lipari M, Kulik JK, Kale-Pradhan PB. Teduglutide for the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1209-1213.

3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Canada T. Teduglutide: A novel recombinant analog of human glucagon-like peptide-2 for short bowel syndrome. *Formulary*. 2012;47(9):314-315.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje farmakokinetykę i przedstawia podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej teduglutylidu w leczeniu chorych z zespołem krótkiego jelita; brak informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania (przeszukanych baz danych, zastosowanych słów kluczowych, zakresu czasu objętego wyszukiwaniem)

DiBaise JK. Short bowel syndrome and small bowel transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(2):128-133.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja uaktualnia dane dotyczące postępów w leczeniu zespołu jelita krótkiego i przeszczerpień jelita cienkiego; brak informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania (przeszukanych baz danych, zastosowanych słów kluczowych, zakresu czasu objętego wyszukiwaniem)

Ferrone M, Scolapio JS. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1105-1109.

Przegląd systematyczny dotyczący stosowania teduglutylidu w ramach terapii adjuwantowej u chorych z ZKJ; przedstawiono opis farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz wyniki badań klinicznych I i II fazy, jednak w żadnym badaniu nie stosowano zalecanej obecnie dawki leku 0,05 mg/kg/dzień; skróto wspomniano o badaniu RCT III fazy: *Jeppesen 2011*, będącym w toku w momencie publikacji przeglądu

Janssen P, Rotondo A, Mulé F, Tack J. Review article: A comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(1):18-36.

Przegląd nie ma na celu oceny klinicznej teduglutylidu w zespole jelita krótkiego, a ogólne porównanie funkcji peptydów GLP-1 oraz GLP-2, a także podsumowanie przedklinicznych oraz klinicznych wyników wspierających nowe terapie celowane na te peptydy

Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. *Curr*

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis stosowania hormonów jelitowych w leczeniu zespołu krótkiego jelita i niewydolności

Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015; 22(1):14-20.	jelit; brak informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania (przeszukanych baz danych, zastosowanych słów kluczowych, zakresu czasu objętego wyszukiwaniem)
Jeppesen PB. Modern treatment of short bowel syndrome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16(5):582-587.	Brak znamion przeglądu systematycznego – opis teduglutylu jako leku ostatnio zarejestrowany przez FDA oraz EMA w leczeniu zespołu jelita krótkiego; brak informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania, informacji o przeszukanych bazach danych oraz o zastosowanych słowach kluczowych
Jeppesen PB. New approaches to the treatments of short bowel syndrome-associated intestinal failure. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30(2):182-188.	Brak znamion przeglądu systematycznego – podsumowanie wyników badań klinicznych II i III fazy oceniających terapię teduglutylidem u chorych z ZKJ; brak informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania (przeszukanych baz danych, zastosowanych słów kluczowych, zakresu czasu objętego wyszukiwaniem)
Mardini HE, de Villiers WJ. Teduglutide in intestinal adaptation and repair: light at the end of the tunnel. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17(6):945-951.	Brak znamion przeglądu systematycznego – aktualizacja dowodów naukowych dotyczących stosowania teduglutylu u chorych z ZKJ; jedynie w abstrakcie publikacji podano informację o przeszukanej bazie danych Medline i zastosowanych słowach kluczowych, w tekście publikacji nie przedstawiono jednak żadnych innych szczegółów dotyczących strategii wyszukiwania (np. informacji o zakresie czasowym wyszukiwania, zastosowanych kryteriach selekcji, przeszukanych innych źródłach danych, wynikach wyszukiwania)
Norholk LM, Holst JJ, Jeppesen PB. Treatment of adult short bowel syndrome patients with teduglutide. Expert Opin Pharmacother 2012; 13(2):235-243.	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje stosowanie teduglutylu w leczeniu zespołu krótkiego jelita; brak informacji o wykonanym przeglądzie systematycznym – nie podano informacji o przeszukanych bazach danych medycznych, zastosowanych słowach kluczowych i kryteriach selekcji badań

3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 22 czerwca 2016 r.

Tabela 80. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	teduglutide[all]	92
2	revestive[all]	3
3	#1 OR #2	92

Tabela 81. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	teduglutide[all]	259
2	revestive[all]	18
3	#1 OR #2	259

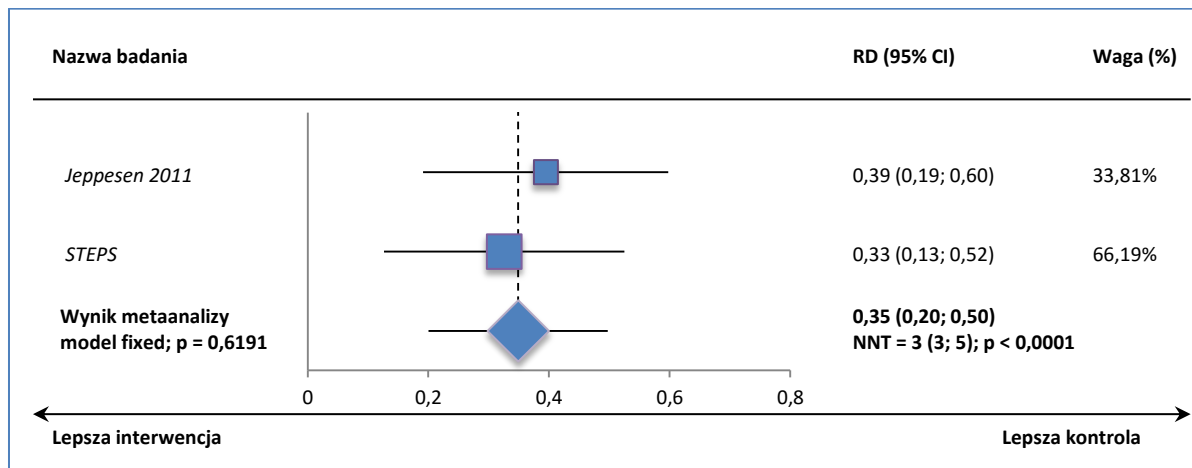
Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	teduglutide[all]	33
2	revestive[all]	1
3	#1 OR #2	33

3.8. Dodatkowe wyniki metaanaliz różnicy ryzyka

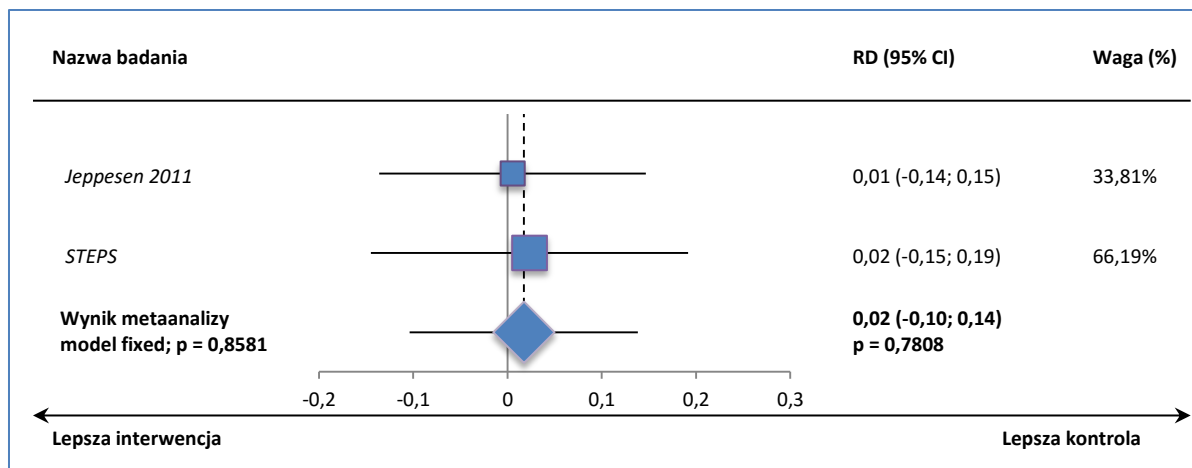
3.8.1. Odpowiedź na leczenie

Wykres 12. Wynik metaanalizy różnicy prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



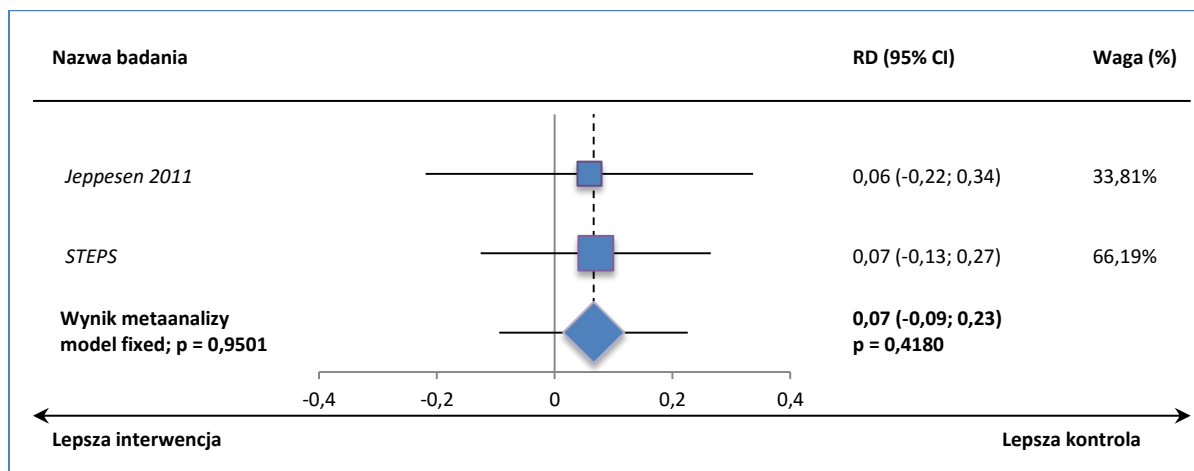
3.8.2. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Wykres 13. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



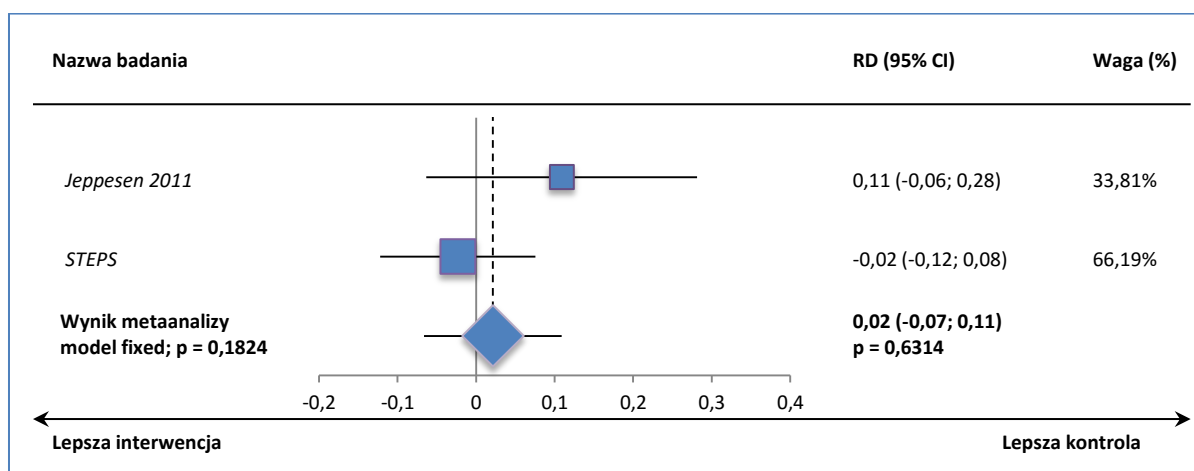
3.8.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wykres 14. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



3.8.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

Wykres 15. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.



3.9. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.9.1. Badania z randomizacją

Tabela 83. Charakterystyka (critical appraisal) badania Jeppesen 2011.

Jeppesen 2011 (publikacje: Jeppesen 2011, O'Keefe 2013; doniesienia: Gilroy 2010, Jeppesen 2008) (NCT00081458)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z kontrolą placebo + otwarta wydłużona faza O'Keefe 2013
Zaślepienie	tak
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	32 (9 państw z Ameryki Północnej i Europy, w tym Polska)
Okres obserwacji	24 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, iż w celu wykazania z $\geq 90\%$ mocą statystyczną zmiany odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o $\geq 20\%$ w 20. tyg. i jego utrzymanie w 24. tyg. badania), co średnio, jak przyjęto odpowiada jednemu dniu bez żywienia pozajelitowego (od 5% w grupie placebo do 50% w grupach interwencji) randomizacji należy poddać 80 chorych (po 32 do każdej z grup otrzymujących teduglutyd i 16 z grupy placebo)
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> dla głównego punktu końcowego wykonano porównanie dla par wiązanych z zastosowaniem analizy kowariancji dla par obserwacji (rozszerzenie testu Wilcoxona dla par obserwacji) z warstwami wyróżnionymi ze względu na wyjściowy poziom zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe zastosowany w trakcie randomizacji i grupami, z wyjściową tygodniową objętością mieszanin odżywczych jako kowariatą i procedurą zmniejszania dla porównania wielokrotnego; dla głównego punktu dodatkowego test par wiązanych z zastosowaniem dokładnego testu Fishera wyniki przedstawiano w postaci średnich i SD przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,05$ w teście dwustronnym <p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedzi na leczenie, z uwzględnieniem wielkości zmian zapotrzebowania na ŻP i czasu utrzymywania się odpowiedzi (<i>graded response score</i>) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie – zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o $\geq 20\%$ w 20. i 24. tygodniu
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana zapotrzebowania na ŻP zmiana podaży energii pokrywanej żywieniem pozajelitowym zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o ≥ 1 dzień zmiana skumulowanego wpływu na objętość płynów (FCE) zmiana podaży doustnej płynów, diurezy, masy i składu ciała, stężenia cytruliny w osoczu, morfologii jelita ocena jakości życia ocena bezpieczeństwa

Jeppesen 2011 (publikacje: Jeppesen 2011, O'Keefe 2013; doniesienia: Gilroy 2010, Jeppesen 2008) (NCT00081458)

Interwencja i komparatory

- **interwencja:** teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień lub teduglutyd w dawce 0,10 mg/kg masy ciała/dzień (dawka nieopisywana w niniejszym raporcie), podskórnie w 1 z 3 kwadrantów brzucha lub ud codziennie rano + standardowe leczenie (żywienie pozajelitowe)
- **kontrola:** placebo (zliofilizowany proszek zawierający L-histydynę, mannitol, mono- i difosforan sodu; substraty zawierał również lek) + standardowe leczenie (żywienie pozajelitowe)

Modyfikacja żywienia pozajelitowego: zmniejszenie wyjściowej objętości mieszaniny odżywczej o $\leq 10\%$ co 4 tygodnie, począwszy od 4. tygodnia do końca okresu leczenia (maksymalnie 5 razy), w przypadku zwiększenia 48-godzinnej diurezy o $> 10\%$ objętości wyjściowej; większa redukcja objętości żywienia pozajelitowego dozwolona w sytuacji zwiększenia diurezy $> 2,0$ l/dzień

Dodatkowe leczenie: leki przeciwbiegunkowe, leki zmniejszające wydzielanie

Populacja

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie zapotrzebowanie na ŻP (SD) [ml/dzień]	Średnia podaż energii pokrywana ŻP (SD) [kJ/dzień]
Kryteria włączenia						
Kryteria wykluczenia						
TED 0,05 mg/kg/dzień	35	47,1 (14,2)	17 (48,6%)	21,2 (3,0)	1374 (639) (n = 34)	3992 (2689)
placebo	16	49,4 (15,1)	7 (43,7%)	22,0 (2,9)	1531 (874)	3385 (2591)

Jeppesen 2011 (publikacje: *Jeppesen 2011, O'Keefe 2013*; doniesienia: *Gilroy 2010, Jeppesen 2008*) (NCT00081458)

Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (TED 0,05 mg/dzień vs placebo) w wyjściowych charakterystykach pacjentów				
Liczba chorych:	Chorzy objęci skryningiem	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania
TED 0,05 mg/kg/dzień	139*	35	35 (100%)	35 (100%)	27 (77%)
placebo		16	16 (100%)	16 (100%)	15 (94%)
łącznie	139*	51	51 (100%)	51 (100%)	42 (82%)

*łącznie z nieopisywaną w niniejszym raporcie grupą teduglutylidu w dawce 0,10 mg/kg/dzień

Wyniki

Skuteczność kliniczna (TED 0,05 mg/kg/dzień vs placebo, N = 35 vs N = 16)

Okres obserwacji: 24 tygodnie

- odpowiedź na leczenie: 16 (46%) vs 1 (6%), p = 0,005
- uzyskanie autonomii pokarmowej: 2 (6%) vs 0 (0%)
- średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na ŻP [l/tydz.]: - 2,50 vs -0,90, p = 0,08
- średnie zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na ŻP (SD) [ml/dzień]: - 354 (334); p < 0,05 vs -128 (202); p = 0,03
- średnia zmiana dobowej diurezy (SD) [ml/dzień]: 367 (485), p < 0,05 vs bd., NS
- średnia zmiana doustnej podaży płynów (SD) [ml/dzień]: -20 (840) vs -59 (793), p = 0,88
- średnia zmiana masy ciała (SD) [kg] (n = 27 vs n = 16): 1,2 (2,8) vs 0,2 (3,1), p = 0,31
- średnia zmiana dobowej podaży energii w ŻP (SD) [kJ/dzień]: -912 (1333); p = 0,001 vs -243 (450); p = 0,056
- średnia zmiana całkowitej zawartości minerałów w kościach (SD) (n = 27 vs n = 15): 0,009 (0,048) vs -0,016 (0,05), p = 0,06
- średnia zmiana stężenia cytruliny w osoczu (SD) [μmol/l] (n = 26 vs n = 16): 10,9 (11,3) vs 1,9 (5,0), p < 0,0001
- średnia zmiana masy ciała (SD) [kg]: 1,2 (2,8) vs 0,2 (3,1), p = 0,31
- średnia zmiana skumulowanego wpływu na objętość płynów (FCS) (SD) [ml/dzień]: -816 (982), p = 0,03
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie jakości życia chorych według kwestionariuszy SF-36, EQ-5D, IBDQ

Bezpieczeństwo

Okres obserwacji: 24 tygodnie

- jakiegokolwiek AEs: 33 (94%) vs 15 (94%)
- jakiegokolwiek ciężkie (*serious*) AEs: 13 (37%) vs 5 (31%)
- jakiegokolwiek AEs lub ciężkie (*serious*) AEs prowadzące do przerwania leczenia: 6 (17%) vs 1 (6%) (ciężkie AE odnotowano u 1 chorego z grupy placebo)
- najczęstsze AEs: zaparcia (2/35 vs 0/16), nudności (1/35 vs 0/35), wymioty (1/35 vs 0/35), astenia (1/35 vs 0/35), zwiększone stężenie leku (1/35 vs 0/35)
- najczęstsze SAEs: śpiączka (1/35 vs 0/35), zaburzenia smaku (*dysguesia*) (1/35 vs 0/35), nadmierna senność (*hypersomnia*) (1/35 vs 0/35), (wszystkie odnotowano u 1 chorego), sepsa związana z cewnikiem (0/35 vs 1/16);
- nie odnotowano zmian parametrów laboratoryjnych
- ocena histopatologiczna pobranych biopsji nie wykazała zmian dysplastycznych

Uwagi

- w niniejszym raporcie przedstawiono dane dotyczące teduglutylidu podawanego w dawce 0,05 mg/kg/dzień,

Jeppesen 2011 (publikacje: Jeppesen 2011, O'Keefe 2013; doniesienia: Gilroy 2010, Jeppesen 2008) (NCT00081458)

- która jest zalecana przez Charakterystykę Produktu Leczniczego; nie uwzględniono danych dla grupy z dawką leku 0,10 mg/kg/dzień
- chorzy po zakończeniu etapu z randomizacją mogli kontynuować leczenie teduglutylem przez dodatkowe 28 tygodni w ramach otwartej wydłużonej fazy *O'Keefe 2013*
 - **randomizacja:** w stosunku 2:2:1, z użyciem generowanego komputerowo interaktywnego systemu głosowego; czynnik stratyfikacji: zapotrzebowanie na mieszanki odżywcze stosowane w żywieniu pozajelitowym określone na 3. poziomach: 1) płyny i elektrolity 3-7 x/tydzień; 2) płyny i substancje odżywcze 3-5 x/tydzień; 3) płyny i substancje odżywcze 6-7 x/tydzień
 - **zaślepienie:** podobny wygląd leku i placebo; wymagano, aby ocenę fizyczną i ocenę bezpieczeństwa oraz ocenę żywienia pozajelitowego przeprowadzały niezależne zespoły badaczy (ze względu na obrzęk stomii związany z terapią GLP-2 i teduglutylem, który mógłby znieść zaślepienie badaczy)
 - etapy badania: skryning (maksymalnie 8 tyg.), okres optymalizacji żywienia pozajelitowego (ustalenie minimalnej objętości mieszanki odżywczej zapewniającej dobową produkcję moczu w zakresie 1,0-2,0 l/dzień; maksymalnie 8 tyg.), okres stabilizacji (4-8 tyg.), okres obserwacji (od momentu randomizacji przez 24 tyg.); po zakończeniu 24. okresu obserwacji pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia w ramach 28-tygodniowej fazy wydłużonej
 - początkowo odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek chorych ze zmniejszeniem zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe $\geq 20\%$ w 20. tyg. i w 24. tyg. obserwacji w stosunku do wartości wyjściowej; po weryfikacji protokołu przez niezależnego statystyka i komisję nadzorującą badanie (*regulatory panel*), przed zamknięciem bazy danych, wprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (*graded response score*) uwzględniającą wielkość zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe i czas utrzymania się odpowiedzi:
 - zmniejszenie zapotrzebowania: $0 < 20\%$, w zakresie 20-39%, $0 > 40\%$ w 16. tygodniu i utrzymujące się do 20. tygodnia, i jednocześnie:
 - zmniejszenie zapotrzebowania: $0 < 20\%$, kolejno w zakresie 20-39% lub 40-99%, $0 > 100\%$ (zakończenie żywienia pozajelitowego) w 20. tygodniu i utrzymujące się do 24. tygodnia.

Najniższy stopień odpowiedzi na leczenie (ocena 0) stwierdzano, gdy zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wynosiło $< 20\%$ w 20. i 24. tygodniu (niezależnie od zmniejszenia tego zapotrzebowania we wcześniejszych punktach czasowych oceny), natomiast najwyższy stopień (ocena 5) w przypadku $> 40\%$ zmniejszenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w 16. tygodniu, utrzymującego się do 20. tygodnia, które w dalszym okresie obserwacji (pomiędzy 20. a 24. tygodniem) wynosiło 100%.

Tabela 84. Charakterystyka (critical appraisal) badania STEPS (Jeppesen 2012).

STEPS (publikacje: Jeppesen 2012, Jeppesen 2013, Schwartz 2016; doniesienia: Fujioka 2015b, Jeejeebhoy 2014, Jeppesen 2011a, Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a, Schwartz 2013) (NCT00798967)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo + otwarta wydłużona faza STEPS-2 (Schwartz 2016)		
Zaślepienie	tak		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	27 (10 państw z Ameryki Północnej i Europy, w tym Polska)	Sponsor	NPS Pharmaceutical and Nycomed, a Takeda company
Okres obserwacji	24 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	w oparciu o częstość występowania odpowiedzi na leczenie w badaniu Jeppesen 2011 oszacowano, iż w celu wykazania odsetka odpowiedzi na poziomie 35% i 6%, odpowiednio w grupach teduglutylu i kontrolnej, randomizacji należy poddać 86 chorych (90% moc testu statystycznego w teście dwustronnym, $\alpha = 0,05$)		

STEPS (publikacje: *Jeppesen 2012, Jeppesen 2013, Schwartz 2016*; doniesienia: *Fujioka 2015b, Jeejeebhoy 2014, Jeppesen 2011a, Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a, Schwartz 2013*) (NCT00798967)

Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> analizy statystyczne przeprowadzono w populacji ITT z zastosowaniem testu Mantel-Haenszel, dopasowanego pod względem czynników stratyfikacji (zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe ≤ 6 lub > 6 l /tydzień); różnice między grupami porównywano z wykorzystaniem analizy kowariancji z uwzględnieniem wpływu wyjściowego leczenia i zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe oraz potencjalnych interakcji tych dwóch zmiennych przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,05$ <p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie – zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o $\geq 20\%$ w 20. i 24. tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie – zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP w 24. tygodniu
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana zapotrzebowania na ŻP zmniejszenie liczby dni z ŻP w tygodniu o ≥ 1 dzień zmiana skumulowanego wpływu na objętość płynów (FCE) zmiana doustnej podaży płynów, diurezy, masy ciała, stężenia cytruliny w osoczu ocena parametrów życiowych, laboratoryjnych, stanu fizycznego i EKG ocena jakości życia według kwestionariusza SBS-QoL ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- interwencja:** teduglutyd, w dawce 0,05 mg/kg masy ciała/dzień, podskórnie + standardowe leczenie (żywienie pozajelitowe)
- kontrola:** placebo + standardowe leczenie (żywienie pozajelitowe)

Modyfikacja żywienia pozajelitowego: zmniejszenie objętości mieszaniny odżywczej o 10-30% wartości wyjściowej, począwszy od 2. tygodnia do końca okresu leczenia, w przypadku zwiększenia 48-godzinnej diurezy o $> 10\%$ wartości wyjściowej

Dodatkowe leczenie: leki przeciwbiegunkowe, leki zmniejszające wydzielanie

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat ZKJ z powodu resekcji jelita (uraz, nowotwór, choroba Crohna, choroba naczyniowa czy skręt jelit) zależność od żywienia pozajelitowego (płynów, elektrolitów lub składników odżywczych) przyjmowanego ≥ 3 razy w tygodniu przez okres ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania pacjenci z chorobą Crohna musieli wykazywać remisję kliniczną w ciągu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> BMI < 15 kg/m² nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat nieswoiste zapalenie jelit leczone przewlekłą ogólnoustrojową terapią immunosupresyjną, która została rozpoczęta lub zmieniona w ciągu ostatnich 3 miesięcy, bądź leczone lekami biologicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nieswoiste zapalenie jelit wymagające przewlekłej ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w celu kontroli objawów nieleczone zmiany przednowotworowe lub nowotworowe, zmiany w biopsji kolonoskopowej lub polipektomii, poważne zabiegi chirurgiczne dotyczące jelit lub inne zaplanowane w czasie trwania badania, przewlekłe zapalenie trzustki lub pęcherzyka żółciowego upośledzenie układu odpornościowego (np. AIDS, ciężki złożony niedobór odporności),

STEPS (publikacje: *Jeppesen 2012, Jeppesen 2013, Schwartz 2016*; doniesienia: *Fujioka 2015b, Jeejeebhoy 2014, Jeppesen 2011a, Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a, Schwartz 2013*) (NCT00798967)

Charakterystyka populacji	nadwrażliwość lub alergię					
	<ul style="list-style-type: none"> • trwające enteropatia poradiacyjna lub popromienne uszkodzenie tkanki jelit, celiakia, <i>sprue</i> oporna na leczenie lub tropikalna, pseudoniedrożność jelit • poważne niekontrolowane choroby psychiatryczne • istotne, aktywne, niekontrolowane i nieleczone choroby ogólnoustrojowe (np. sercowo-naczyniowe, oddechowe, endokrynne, schorzenia nerek, wątroby czy centralnego układu nerwowego, zakażenia) • uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku • wcześniejsze stosowanie teduglutylidu • stosowanie natywnych GLP-2 lub ludzkiego czynnika wzrostu • w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem • > 4 hospitalizacje spowodowane przez ZKJ w ciągu 12 miesięcy lub hospitalizacja w ciągu 30 dni przed skryningiem • nadwrażliwość lub alergię na teduglutyd lub jego składniki lub GLP-2 • u chorych z zachowaną okrężnicą wymagane było wykonanie kolonoskopii w celu wykluczenia polipów lub aktywnej choroby jelit 					
	N	Średni wiek (SD; zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD; zakres) [kg/m ²]	Średnia objętość ŻP (SD) [ml/dzień]	Średnia liczba dni z ŻP (SD) [dni/tydz.]
TED 0,05 mg/kg/dzień	43	50,9 (12,6; 22-78)	21 (49%)	22,5 (3,2; 17,6-29,8) (n = 42)	1844 (1057) (n = 42)	5,6 (1,7)
placebo	43	49,7 (15,6; 18-82)	19 (44%)	22,3 (3,1; 17,5-28,6)	1929 (1026)	5,9 (1,5)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów					
Liczba chorych:	Chorzy objęci skryningiem	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania	
TED 0,05 mg/kg/dzień	132	43	43 (100%)	42 (98%)	39 (91%)	
placebo		43	43 (100%)	43 (100%)	39 (91%)	
łącznie	132	86	86 (100%)	85 (99%)	78 (91%)	

Wyniki

Skuteczność kliniczna (TED 0,05 mg/kg/dzień vs placebo, N = 43 vs N = 43)

Okres obserwacji: 24 tygodnie

- odpowiedź na leczenie: 27 (63%) vs 13 (30%), p = 0,002
- odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 24. tyg. badania: 30 (77%) vs 18 (46%), p = 0,01
- uzyskanie autonomii pokarmowej: 0 (0%) vs 0 (0%)
- zmniejszenie liczby dni ŻP w tygodniu o ≥ 1 dzień (n = 39 vs n = 39): 21 (54%) vs 9 (23%), p = 0,005
- średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na ŻP [l/tydz.]: -4,4 (3,8) vs -2,3 (2,7), p < 0,001
- średnie procentowe zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na ŻP (SD): 32% (19%) vs 21% (25%), p = 0,030
- średnia zmiana doustnej podaży płynów (SD) [ml/dzień]: -26,5 (76,2) vs 227,3 (83,6), p \leq 0,05
- średnia zmiana stężenia cytruliny w osoczu (SD) [μ mol/l]: 20,6 (17,5) vs 0,7 (6,3), p \leq 0,0001
- średnia zmiana masy ciała (SD) [kg]: 1,0 (3,7); p = 0,10 vs -0,6 (2,8); p = 0,20
- średnia zmiana skumulowanego wpływu na objętość płynów (FCE) (SD) [l/tydz.]: -5,4 (6,0) vs 1,1 (4,3),

STEPS (publikacje: *Jeppesen 2012, Jeppesen 2013, Schwartz 2016*; doniesienia: *Fujioka 2015b, Jeejeebhoy 2014, Jeppesen 2011a, Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a, Schwartz 2013*) (NCT00798967)

p < 0,0006

Bezpieczeństwo (TED 0,05 mg/kg/dzień vs placebo, N = 42 vs N = 43)

Okres obserwacji: 24 tygodnie

- ciężkie (*serious*) AEs występujące w trakcie leczenia: 15 (36%) vs 12 (28%)
- ≥ 1 AE występujące w trakcie leczenia: 35 (83%) vs 34 (79%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 2 (5%) vs 3 (7%)
- najczęstsze AEs: ból brzucha (31% vs 23%), nudności (29% vs 19%), zmiany w obrębie stomii (24% vs 7%), wzdęcia (21% vs 2%)
- przeciwciała przeciw teduglutydowi: 1 (2%) vs 0 (0%)
- nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie parametrów laboratoryjnych/chemicznych, wyników badań hematologicznych

Uwagi

- po zakończeniu etapu z randomizacją chorzy mogli kontynuować leczenie teduglutydem przez dodatkowe 24 miesiące w ramach otwartej wydłużonej fazy STEPS-2
- **randomizacja:** w stosunku 1:1, z zastosowaniem komputerowo generowanego interaktywnego systemu głosowego; czynnik stratyfikacji: zapotrzebowanie na mieszanki odżywcze stosowane w żywieniu pozajelitowym: ≤ 6 l/tydz. lub > 6 l/tydz.
- **zaślepienie:** nie sprecyzowano opisu podwójnego zaślepienia; określono jedynie, że ocenę fizyczną i ocenę bezpieczeństwa oraz ocenę żywienia pozajelitowego przeprowadzały niezależne zespoły badaczy (ze względu na reakcje w miejscu podania lub obrzęk stomii związany z terapią GLP-2 i teduglutydem, który mógłby znieść zaślepienie badaczy)
- etapy badania: 1) skryning (1-7 dni), okres optymalizacji żywienia pozajelitowego (ustalenie minimalnej objętości mieszanki odżywczej zapewniającej dobową produkcję moczu w zakresie 1,0-2,0 l/dzień; maksymalnie 8 tyg.), okres stabilizacji (4-6 tyg.); 2) okres obserwacji (od momentu randomizacji przez 24 tyg.)

3.9.2. Badania bez randomizacji

Tabela 85. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Compher 2015*.

Compher 2015	
Rodzaj badania	seria przypadków
Skala NICE	4/8
Liczba ośrodków	1
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: opis doświadczeń klinicznych uzyskanych w związku z leczeniem teduglutydem 7 chorych z niewydolnością przewodu pokarmowego zależnych od podaży żywienia pozajelitowego • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień (u jednego chorego 0,025 mg/kg/dzień), stosowany średnio przez 15,3 miesiąca (zakres: 0,03-58 mies. u 5 chorych); u 1 pacjenta nastąpiło zmniejszenie dawki o połowę, a u innego terapię przerwano z powodu AEs (reakcje w miejscu iniekcji)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ZKJ leczeni teduglutydem w ośrodku prowadzącym badanie (w innych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu teduglutylidu na rynek)
Okres obserwacji	bd.
Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Sponsor	brak wsparcia finansowego z źródeł zewnętrznych

Compher 2015				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> posiadanie ubezpieczenia zdrowotnego lub zabezpieczenia finansowego umożliwiającego pokrycie dodatkowych kosztów terapii planowany zabieg chirurgiczny przywracający ciągłość przewodu pokarmowego lub choroby z zabiegiem chirurgicznym w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	7	3 (43%)	62 (41-75)	25-125
Przebieg chorych	opis serii 7 przypadków; część chorych, którzy byli potencjalnymi kandydatami do terapii teduglutydem zrezygnowała przed rozpoczęciem leczenia: z powodu lęku przed igłami (n = 2), obawy przed zwiększeniem rozmiarów stomii (n = 1), obaw związanych z koniecznością przeprowadzenia badań (m.in. kolonoskopii) przed rozpoczęciem leczenia			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> > 20% zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP: 5/7 (71%) uzyskanie autonomii pokarmowej: 2/7 (29%) ≥ 1 dodatkowy dzień bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego: 3/7 (42,3%) ≥ 3 dodatkowe dni bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego: 2/7 (28,6%) tygodniowe zapotrzebowanie na ŻP [l/tydz.] (n = 7): przed TED: 12,5 (1,29-30,8) vs po TED: 12,9 (0-49), różnica 0,4 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> u żadnego z 4 chorych, którzy byli leczeni TED w okresie 12 miesięcy nie odnotowano polipów podczas kolonoskopii AEs: ostre, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego przy kamicy żółciowej (2 chorych), zwiększenie stomii (2), zasinienie w miejscu wstrzyknięcia u antykoagulanego chorego (1), ostry ból brzucha, bez wyjścia stomijnego (1), nudności i martwica tłuszczowa w miejscu iniekcji (1), zwiększenie wagi, ściąganie (<i>welts</i>) i ból w miejscu iniekcji (1) u 1 chorego nie stwierdzono żadnego AEs w odpowiedzi na terapię TED u jednego chorego AEs doprowadziły do zakończenia terapii TED 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> uzyskanie autonomii pokarmowej (n = 2) – po 6 i 7 miesiącach terapii TED; u jednego chorego po kolejnych 6 miesiącach zakończono terapię TED (z powodu zakończenia badania, w którym uczestniczył), efekt utrzymywał się przez 7 lat; u drugiego chorego autonomia pokarmowa utrzymywała się przez okres 1 roku po zaprzestaniu ŻP i kontynuowaniu teduglutylidu 			

Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania Compher 2015a.

Compher 2015a			
Rodzaj badania	opis przypadku	Okres obserwacji	4,75 lat
Skala NICE	nd.	Klasyfikacja AOTMiT	IVD
Liczba ośrodków	1	Sponsor	brak wsparcia finansowego z źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: opis przypadku chorego z zespołem jelita krótkiego poddanego terapii teduglutydem nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników 		

Compher 2015a

Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień (jako interwencja stosowana w ramach badania klinicznego III fazy) przez 4,75 lat 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> nd. 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nd. 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek, (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	1	1 (100%)	63	< 100
Przebieg chorych	opis pojedynczego przypadku			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: 45% redukcja zapotrzebowania na ŻP po 36 miesiącach terapii TED uzyskanie autonomii pokarmowej: chory nie uzyskał niezależności od ŻP tygodniowe zapotrzebowanie na ŻP [l/tydz.]: przed TED: 30,8 vs po TED: 14, różnica: -16,8 (po 58 mies. leczenia) wzrost dobowej diurezy [l/dzień]: z 1,09 do 1,1 zmiana masy ciała w.p. vs po 58 mies. leczenia [kg]: 78,9 vs 74,3, różnica: -4,6 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> w okresie 4,75 lat obserwacji u chorego odnotowano zastoinową niewydolność serca (3. dzień terapii), zwiększenie obszaru stomii, epizod hipomaniakalny (który się nie powtórzył), cholecystektomię z powodu przewlekłego zapalenia pęcherzyka żółciowego, tachykardię; u chorego nie zaobserwowano polipów; przyczyną śmierci chorego była nagła śmierć sercowa z powodu rozerwania i krwotoku blaszki miażdżycowej w prawej tętnicy wieńcowej 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> brak 			

Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gardner 2016.

Gardner 2016

Rodzaj badania	prospektywno-retrospektywne badanie z grupą kontrolną	Okres obserwacji	1980-2015*
Skala NICE	nd.	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 (Stany Zjednoczone)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: porównanie wyników pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w odniesieniu do chorych, którym do takiego formy terapii dodano teduglutyd nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby w analizie statystycznej stosowano test t 		
Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> teduglutyd (TED, nie podano informacji o stosowanej dawce i okresie leczenia), dodany do żywienia pozajelitowego oraz opieki medycznej (MNM, z ang. <i>medical and nutrition management</i>) lub tylko MNM 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ (wstępna diagnoza między 1980-2015; ZKJ zdefiniowano jako długość pozostałego jelita cienkiego < 200 cm; potwierdzona zapisem śródoperacyjnym, zewnętrznymi danymi i seriami rentgenogramów jelita cienkiego) uczestnicy rehabilitacyjnego programu ambulatoryjnego ośrodka schorzeń przewodu pokarmowego 		

Gardner 2016

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwie wizyty gastroenterologiczne między 2006 a 2015 nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn	Średni wiek, (zakres; SD) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	18	5 (28%)	53,5 (27-78; SD: 14,4)	42 (SD: 31) vs 89 (SD: 58)**
Przebieg chorych	włączono 18 chorych przyjmujących teduglutyd w ośrodku prowadzącym badanie i spełniających założone kryteria – nie wiadomo ilu pacjentów włączono do poszczególnych grup i uwzględniono w opisie wyników			
Skuteczność kliniczna	TED+MNM vs MNM: <ul style="list-style-type: none"> zmiana liczby dni stosowania żywienia pozajelitowego/tydzień: -1,5 vs brak zmian wzrost masy ciała [kg]: 1,6 (SD: 3,4) vs 1,3 (SD: 4,6) 			
Bezpieczeństwo	TED+MNM vs MNM: <ul style="list-style-type: none"> brak bólu podczas ostatniej wizyty kontrolnej: 80% vs 37%, OR = 6,6 (95% CI: 2,3; 25,2), p < 0,05 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w publikacji nie sprecyzowano informacji na temat stosowanej dawki i okresu leczenia teduglutylem 			

* wstępna diagnoza ZKJ;

** chorzy leczeni teduglutylem vs pacjenci nie otrzymujący takiej terapii, p = 0,05.

Tabela 88. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gill 2016.

Gill 2016

Rodzaj badania	retrospektywna seria przypadków	Okres obserwacji	od 2013 r.*	
Skala NICE	nd.	Klasyfikacja AOTMiT	IVC	
Liczba ośrodków	1 (Stany Zjednoczone)	Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teduglutylu u chorych z zespołem jelita krótkiego nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników 			
Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg/dzień (nie podano informacji o okresie leczenia) 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ, którzy rozpoczęli leczenie teduglutylem 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> jelito krótkie z cechami obstrukcji wola do poddania się przeszczepowi czas żywienia pozajelitowego < 6 miesięcy nadużywanie tytoniu i nowotwór w wywiadzie 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn	Średni wiek, (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	5	bd.	bd.	bd.

Gill 2016

Przebieg chorych	opis serii 5 przypadków; autorzy wskazali, że spośród 22 pacjentów z ZKJ z ośrodka badawczego 14 chorych nie spełniło kryteriów kwalifikacji do terapii teduglutylidem (stwierdzono u nich: jelito krótkie z cechami obstrukcji, wolę do poddania się przeszczepowi, czas żywienia pozajelitowego < 6 miesięcy czy nadużywanie tytoniu i nowotwór w wywiadzie); pozostałych 3 pacjentów nie rozpoczęło terapii z uwagi na ograniczenia ubezpieczenia zdrowotnego
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 25% redukcja objętości ŻP: 5/5 (100%) • autonomia pokarmowa: 3/5 (60%) (średnio po 202 dniach terapii TED)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • odnotowano jeden zgon spowodowany wstrząsem septycznym (uznany za niezwiązany z leczeniem) • u żadnego z pacjentów nie stwierdzono obrzęku płuc, obstrukcji jelita czy reakcji w miejscu iniekcji, które zostałyby uznane za związane z terapią
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w publikacji nie sprecyzowano informacji na temat okresu leczenia teduglutylidem • 8/22 (36%) spełniło kryteria kwalifikujące do leczenia teduglutylidem, ale u 3 nie rozpoczęło terapii z uwagi na ograniczenia ubezpieczenia zdrowotnego

* do momentu tworzenia doniesienia konferencyjnego.

Tabela 89. Charakterystyka (critical appraisal) badania Iturrino 2015.

Iturrino 2015

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	7 dni
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1	Sponsor	NPS Pharmaceuticals
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena wpływu teduglutylidu na funkcję motoryczną przewodu pokarmowego, zdolność absorpcyjną jelit i wchłanianie monosacharydów u 8 pacjentów z zespołem krótkiego jelita, w porównaniu do placebo • statystyki opisowe podano w postaci wartości odsetkowych lub wartości procentowych dla zmiennych nieciągłych oraz jako medianę (z rozstępem międzykwartylowym oraz wartości średnią z odchyleniem standardowym) • w przypadku zmiennych opisowych podano błąd standardowy • efekty leczenia w grupie otrzymującej teduglutylidu w odniesieniu do grupy kontrolnej porównywano przy pomocy sparowanego testu t lub testu Wilcoxa dla par obserwacji o ile miało to uzasadnienie • próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • teduglutyd podskórnym w dawce 0,05 mg/kg/dzień podawany przez 7 dni 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ZKJ, zależni od domowego żywienia pozajelitowego, leczeni teduglutylidem, którzy wyrazili chęć uczestnictwa w badaniu • uczestnicy programu domowego żywienia pozajelitowego prowadzonego przez <i>Mayo Clinic</i> 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża, próby zajścia w ciążę, laktacja, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku • wcześniejsze stosowanie teduglutylidu lub potencjalna alergia na lek lub jego składowe • cukrzyca, aktywna choroba Crohna, zapalenie trzustki, pierwotne zaburzenia czynno- 		

Iturrino 2015

Charakterystyka populacji	<p>ści nerek (eGFR < 30 ml/min), enteropatia poradiacyjna, twardzina skóry, choroba trzewna, sprue tropikalna, przewlekła pseudo-niedrożność w wywiadzie</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy – obecnie lub w wywiadzie • hospitalizacja w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania • stosowanie oktreotydu, glutaminy IV, hormonu wzrostu lub czynników wzrostu takich jak natywne GLP-2 w ciągu 12 tygodni przed włączeniem, a także leków w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem • stosowanie wyrobów tytoniowych w ciągu 4 tygodni przed skryningiem lub doustnych kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych bądź aspiryny na tydzień przed skryningiem • stosowanie sztucznych substancji słodzących (np. Splenda [sakraloza] lub Nutrasweet [aspartam], laktuloza, mannitol) na 2 dni przed punktami pomiarowymi • niestabilne dawki infliksymabu, azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu czy sirolimusu w ciągu ≥ 8 tygodni przed włączeniem i podczas trwania badania • stabilne dawki leków moczopędnych oraz doustnych roztworów nawadniających w ciągu ≥ 4 tygodni przed włączeniem i podczas trwania badania • stabilne dawki leków hamujących perystaltykę jelit oraz wydzielania w ciągu 2 dni przed włączeniem i podczas trwania badania 			
	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek, (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
	8	4 (50%)	54 (SD: 13)	63 (SD: 12)
Przebieg chorych	spośród 18 pacjentów leczonych w ośrodku prowadzącym badania skryningowi poddano 8 pacjentów, wszyscy zostali włączeni do próby i ukończyli ją w całości			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • brak 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • AEs stwierdzono u 3 chorych: umiarkowany dyskomfort w jamie brzusznej; łagodne i samoograniczające się bóle głowy i nudności oraz postępujące zwiększenie obszaru stomii; łagodne zwiększenie obszaru stomii (po zakończeniu leczenia nastąpiła normalizacja rozmiaru stomii) 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie zaprojektowano jako próbę z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie naprzemiennym; w niniejszym raporcie zostało uwzględnione jako prospektywna próba bez grupy kontrolnej dotycząca bezpieczeństwa stosowania teduglutylu, ze względu na brak punktów końcowych w ramach oceny skuteczności klinicznej, które rozpatrywano w raporcie (analizowanych we włączonych badaniach RCT) 			

Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania Lam 2016.

Lam 2016			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	nd.	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1	Sponsor	brak wsparcia finansowego ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: opis doświadczeń klinicznych uzyskanych w związku z leczeniem teduglutylidem 18 chorych z zespołem jelita krótkiego zależnych od żywienia pozajelitowego • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby 		

Lam 2016

Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce i okresie leczenia); żaden chory nie przerwał leczenia z powodu AEs chorzy z ZKJ uczestniczący w programie rehabilitacyjnym ośrodka prowadzącego badanie, leczeni teduglutylem w latach 2009-2015 (w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu teduglutylu na rynek) 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn	Średni wiek, (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	18	7 (39%)	47 (20-81)	63 (6-137)
Przebieg chorych	zidentyfikowano 18 chorych przyjmujących teduglutyd w ośrodku prowadzącym badanie – w opisie wyników uwzględniono wszystkich chorych			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 dodatkowy dzień bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego: 14/18 (78%) uzyskanie autonomii pokarmowej: 10/18 (55%) tygodniowe zapotrzebowania na ŻP [l/tydz.]: przed TED: 12 (3-30) vs po TED: 5,8 (0-35), różnica: -6,2 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie stwierdzono żadnego przypadku AEs, które doprowadziłyby do przerwania terapii TED 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w publikacji nie sprecyzowano informacji na temat stosowanej dawki i okresu leczenia teduglutylem 			

Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania Petrucelli 2015.

Petrucelli 2015				
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	38,5 (zakres: 3,9-86,4) tyg.
Skala NICE	nd.		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd.		Sponsor	NPS Pharmaceuticals, INC., Bedminster, NJ.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teduglutylu u chorych z zespołem jelita krótkiego nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby nie podano sposobu przeprowadzenia analizy statystycznej 			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce); średni czas trwania leczenia: 38,5 (zakres: 3,9-86,4) tygodnia 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ZKJ leczeni teduglutylem, dla których dane były dostępne w bazie <i>Specialized Infusion Pharmacy Service</i> 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]

Petruccelli 2015

Chorzy z ZKJ	52	21 (40%)	55 (25-76)	bd.
Przeływ chorych	do analizy włączono 52 chorych – w opisie wyników uwzględniono wszystkich chorych			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> uzyskanie autonomii pokarmowej: 9/52 (17,3%) ≥ 1 dodatkowy dzień bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego: 23/52 (44,2%) ≥ 2 dodatkowe dni bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego: 20/52 (38,5%) ≥ 3 dodatkowe dni bez konieczności podawania żywienia pozajelitowego: 15/52 (28,8%) 			
	<ul style="list-style-type: none"> różnica w zapotrzebowaniu na żywienie pozajelitowe po 12 miesiącach (przed leczeniem – po leczeniu) [l/tydzień]: -0,068 (SD: 0,7599) 			
	<ul style="list-style-type: none"> najczęstsze (≥ 10%): ból brzucha, wymioty, biegunka, zmęczenie, odwodnienie oraz powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> najczęstsze (≥ 10%): ból brzucha, wymioty, biegunka, zmęczenie, odwodnienie oraz powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w publikacji nie sprecyzowano informacji na temat stosowanej dawki teduglutylidu 			

Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania Solar 2015.

Solar 2015

Rodzaj badania	opis przypadku		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	nd.		Klasyfikacja AOTMiT	IVD
Liczba ośrodków	1		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: opis przypadku pacjentki, u której udało się uzyskać autonomię pokarmową na skutek stosowania teduglutylidu. nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników 			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> teduglutyd podskórnie w dawce 0,05 mg/kg/dzień przez 28 tygodni 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> nd. 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nd. 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego [cm]
Chorzy z ZKJ	1	0 (0%)	24	60 cm jelita czczego i 3 cm jelita krętego
Przeływ chorych	opis przypadku			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: chora uzyskała autonomię pokarmową po 28 tygodniach terapii tygodniowe zapotrzebowanie na ŻP [l/tydz.]: przed TED: 10 vs po TED: 0, różnica: -10 wzrost dobowej diurezy po 28 tygodniach leczenia [l/dzień]: z 1,12 do 1,65 wzrost masy ciała po 28 tygodniach leczenia [kg]: z 63,7 do 64,5, różnica: 0,8 			
	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa 			
	Bezpieczeństwo			

Solar 2015

Uwagi	• brak
--------------	--------

Tabela 93. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ukleja 2014.

Ukleja 2014				
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej		Okres obserwacji	średnia: 6,2 (zakres: 1-12) mies.
Skala NICE	nd.		Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1		Sponsor	Brak wsparcia finansowego ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena krótko- i długoterminowych punktów końcowych u chorych z zespołem jelita krótkiego otrzymujących teduglutyd w celu określenia korzyści terapeutycznych. • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • nie podano sposobu przeprowadzenia analizy statystycznej 			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • teduglutyd; średni okres leczenia: 6,2 (zakres: 1-12) miesiąca; u jednego pacjenta zredukowane dawkę (z powodu obrzęku stomii), a u innego pacjenta nastąpiło przerwanie leczenia z powodu AEs (niedrożność jelita cienkiego) 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ZKJ leczeni teduglutydem w ośrodku prowadzącym badanie 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	6	2 (33%)	45,8 (26-71)	75 (od ok. 30 do ok. 120)
Przebieg chorych	zidentyfikowano 19 chorych z ZKJ, spośród, których do analizy włączono 6 leczonych teduglutydem (w tym jeden, który zakończył terapię z powodu niedrożności jelit); teduglutyd nie stosowało 13 pacjentów (2 z powodu stwierdzonego niedawno nowotworu, 1 ze względu na niedawny zabieg chirurgiczny, 1 z uwagi na ogromne poszerzenie jelita cienkiego, 1 z powodu braku ubezpieczenia i 8 ze względu na brak zainteresowania tą formą terapii)			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • > 20% redukcja zapotrzebowania na ŻP: 6/6 (100%) • uzyskanie autonomii pokarmowej: 5/6 (83%) • tygodniowe zapotrzebowanie na ŻP [l/tydz]: przed TED: 6,4 vs po TED: 0, różnica -6,4 (pacjent numer 6 opisany w publikacji <i>Ukleja 2016</i>) • u wszystkich chorych obserwowano wzrost lub stabilną masę ciała 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • odnotowano 3 AEs: niedrożność jelita cienkiego u 1 chorego oraz obrzęk stomii u 2 pacjentów (u jednego z nich był on przyczyną redukcji dawki TED) • niedrożność jelita cienkiego była przyczyną przerwania terapii TED 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w publikacji nie sprecyzowano informacji na temat stosowanej dawki teduglutyd • w badaniu <i>Ukleja 2014</i> do analizy włączono 6 chorych, u których oceniono w okresie od kwietnia 2013 r. do marca 2014 r.; dalszą sytuację terapeutyczną i kliniczną jednego z tych chorych przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym <i>Ukleja 2016</i> (pacjent nr 6) 			

Tabela 94. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zyczynski 2015.

Zyczynski 2015				
Rodzaj badania	opis przypadku		Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	nd.		Klasyfikacja AOTMiT	IVD
Liczba ośrodków	1		Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: opis przypadku chorej z przerzutowym mięsakiem prążkowanokomórkowym, u której stosowano teduglutyd • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • nie przeprowadzono analizy statystycznej 			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • teduglutyd (nie podano informacji o stosowanej dawce i okresie leczenia); po diagnozie mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowego terapia została przerwana 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • nd. 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nd. 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Długość jelita cienkiego (zakres) [cm]
Chorzy z ZKJ	1	0 (0%)	69	bd
Przeływ chorych	opis pojedynczego przypadku			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • bd. 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • po diagnozie przerzutowego mięsaka prążkowanokomórkowego typu pęcherzykowego (<i>metastatic alveolar rhabdomyosarcoma</i>) w nosie i gardle terapia TED została przerwana z powodu potencjalnego ryzyka przyspieszenia wzrostu nowotworu • uznano, że związek leczenia z pojawieniem się zmiany nowotworowej jest mało prawdopodobny ze względu na krótki okres między rozpoczęciem terapii a rozpoznaniem nowotworu; rozważono ewentualny wpływ na jego wzrost poprzez uwalnianie IGF-1 • nowotwór uległ całkowitej regresji po zaprzestaniu terapii TED i wdrożeniu chemioterapii z udziałem doksorubicyny, winkrystyny i cyklofosfamidu 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w publikacji nie sprecyzowano informacji na temat stosowanej dawki i okresu leczenia teduglutydem • leczenie TED przerwano, ze względu na diagnozę choroby nowotworowej 			

3.9.3. Ocena trwałości efektu leczenia teduglutydem

Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania Compher 2011.

Compher 2011							
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej			Okres obserwacji	12 miesięcy		
Skala NICE	6/8			Klasyfikacja AOTMiT	IVA		
Liczba ośrodków	11			Sponsor	finansowe ze źródeł zewnętrznych		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • cel: ocena zmian objętości mieszaniny żywieniowej i wskaźnika masy ciała (BMI) w okresie 12 miesięcy od zakończenia terapii teduglutydem stosowanym przez co najmniej 24 tygodnie • nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby • stosowano odpowiednie testy parametryczne i nieparametryczne 						
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • brak (w badaniu przez 12 miesięcy obserwowano pacjentów, którzy zakończyli terapię teduglutydem stosowanym w ramach badania <i>Jeppesen 2011</i> i jego wydłużonej fazy <i>O'Keefe 2013</i>) 						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii teduglutydem przez okres co najmniej 24 tygodni oraz posiadanie wyników odnośnie skuteczności w momencie zakończenia leczenia oraz w dalszym okresie 3, 6 i 12 miesięcy 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 						
Charakterystyka populacji		N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana długości jelita cienkiego (zakres) [cm]	Chorzy z ciągłością przewodu pokarmowego (%)	Chorzy z odpowiedzią
Chorzy z ZKJ	INC	15	49,8 (21,6-66,5)	8 (53%)	30 (0-213)	10 (67%)	12 (80%)
	NEUT/DEC	22	54,5 (21,0-68,2)	12 (55%)	59 (10-170)	20 (91%)	13 (59%)
Przebieg chorych	wstępnie do badania włączono 39 chorych z 11 ośrodków; dwóch chorych z danymi w momencie zakończenia terapii teduglutydem nie posiadało danych dla następującego po nim 12-miesięcznego okresu obserwacji, więc w analizie uwzględniono 37 pacjentów; chorych sklasyfikowano do trzech grup ze względu obserwowaną zmianę objętości ŻP w czasie 12 miesięcy po zakończeniu stosowania teduglutylu: zmniejszenie (DEC, n = 15), brak zmian (NEUT, n = 15) oraz zwiększenie (INC, n = 7)						
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • 12/25 (48%) pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie teduglutydem w ciągu 12 miesięcy od zakończenia tej terapii wymagało zwiększenia objętości stosowanego żywienia pozajelitowego • 3 chorych, którzy uzyskali autonomię podczas terapii teduglutydem, utrzymało ją w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia 						
Bezpieczeństwo	Populacja ogólna: <ul style="list-style-type: none"> • łączna liczba zakażeń krwi, przyjęć do szpitala oraz wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym: 25 u 37 chorych; 14 u 3 pacjentów w podgrupie INC i 11 u 7 pacjentów z grupy NEU/DEC, NS Chorzy z odpowiedzią na leczenie:						

Compher 2011**Uwagi**

- łączna liczba zakażeń krwi, przyjęć do szpitala oraz wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym: 18 u 25 chorych; 13 u 3 pacjentów w podgrupie INC i 5 u 3 pacjentów z grupy NEU/DEC, $p = 0,05$
- częstość powikłań na osobę na rok (INC vs NEUT/DEC): 1,5 vs 0,38, $p < 0,01$
- do badania włączono pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu *Jeppesen 2011* i jego wydłużonej fazy *O'Keefe 2013*

3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.11. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE przez PubMed.	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase przez Elsevier.	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane.	21
Tabela 4. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych – schemat PICO.	21
Tabela 5. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.	28
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności teduglutylidu (Jeppesen 2011 i STEPS).	36
Tabela 7. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu według Cochrane Collaboration.	38
Tabela 8. Wynik oceny jakości badań Jeppesen 2011 i STEPS według skali Jadad.	39
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach Jeppesen 2011 i STEPS.	40
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.	41
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.	43
Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.	45
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych uczestniczących w fazach wydłużonych badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2) oraz w ocenie długoterminowego stosowania teduglutylidu (STEPS-3).	47
Tabela 14. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	49
Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 24. tygodniu badania STEPS; TED vs PBO.	51
Tabela 16. Odpowiedź na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie długości jelita w badaniu STEPS; TED 0,05 mg/kg/dzień; doniesienie Jeejeebhoy 2014.	51
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	51
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby dni w tygodniu z żywieniem pozajelitowym o co najmniej 1 dzień; TED vs PBO; badanie STEPS.	52
Tabela 19. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	52
Tabela 20. Średnie zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie długości jelita w badaniu STEPS; TED 0,05 mg/kg/dzień; doniesienie Jeejeebhoy 2014.	54
Tabela 21. Średnie zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe; TED vs PBO; badanie Jeppesen 2011.	54
Tabela 22. Średnia zmiana doustnej podaży płynów w ciągu dnia; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	55
Tabela 23. Średnia zmiana dobowej diurezy; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	56

Tabela 24. Średnia zmiana skumulowanego wpływu objętości płynów (FCE); TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	58
Tabela 25. Średnia zmiana podaży energii w żywieniu pozajelitowym; TED vs PBO; badanie Jeppesen 2011.	59
Tabela 26. Średnia zmiana masy ciała; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	59
Tabela 27. Średnie zmiany składu ciała; TED vs PBO; badanie Jeppesen 2011.	60
Tabela 28. Zmiana stężenia cytruliny w surowicy; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	61
Tabela 29. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem według kwestionariusza SBS-QoL; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).	63
Tabela 30. Mediana zmian wyników poszczególnych części kwestionariusza SBS-QoL; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).	64
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).	65
Tabela 32. Częstość występowania AEs związanych z układem pokarmowym w zależności od odpowiedzi na leczenie wg SBS-QoL i długości jelita cienkiego; populacja oceny jakości życia; TED vs PBO; badanie STEPS (Jeppesen 2013).	65
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie teduglutydem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	67
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	69
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby dni w tygodniu z żywieniem pozajelitowym w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	70
Tabela 36. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	72
Tabela 37. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonej fazie badania STEPS (STEPS-2) – podgrupy chorych wyróżnione ze względu na wiek.	74
Tabela 38. Średnie zmniejszenie tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonej fazie badania STEPS (STEPS-2) – podgrupy chorych wyróżnione ze względu na zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego.	74
Tabela 39. Średnia zmiana stężenia cytruliny w surowicy w trakcie leczenia teduglutydem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	75
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	77
Tabela 41. Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	78
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.	79
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; teduglutyd vs placebo; badanie STEPS.	80

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z określonymi dolegliwościami ze strony układu pokarmowego, stosujący opioidy vs niestosujący opioidów; teduglutyd vs placebo; połączone dane z badań Jeppesen 2011 i STEPS.	82
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylem u chorych uczestniczących w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	83
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie 52 tygodni okresu obserwacji w badaniu Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013).	84
Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2).	85
Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2).	86
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylem (zgony) u chorych uczestniczących w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O’Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).	87
Tabela 50. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie 52 tygodni okresu obserwacji w badaniu Jeppesen 2011; TED 0,05 mg/kg/dzień (O’Keefe 2013).	87
Tabela 51. Ocena zmian parametrów życiowych w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).	88
Tabela 52. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).	88
Tabela 53. Przypadki nowotworzenia w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).	89
Tabela 54. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej teduglutylidu; badanie STEPS-3 (doniesienie Iyer 2014).	90
Tabela 55. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylem; badanie STEPS-3 (doniesienie Iyer 2014).	91
Tabela 56. Charakterystyka metodyki badania Compher 2011.	92
Tabela 57. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badania Compher 2011.	93
Tabela 58. Ocena zmian objętości mieszaniny żywieniowej u chorych z odpowiedzią na leczenie oraz ocena autonomii w badaniu Compher 2011.	94
Tabela 59. Ocena skuteczności w badaniu Compher 2011.	94
Tabela 60. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.	98
<i>Tabela 61. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.</i>	<i>100</i>
<i>Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniach bez randomizacji włączonych do analizy oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.</i>	<i>101</i>
<i>Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do analizy oceny skuteczności klinicznej teduglutylidu.</i>	<i>103</i>
<i>Tabela 64. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.</i>	<i>105</i>
<i>Tabela 65. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie, badania bez randomizacji.</i>	<i>106</i>

<i>Tabela 66. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową, badania bez randomizacji.</i>	107
<i>Tabela 67. Liczba i odsetek chorych z poszczególną liczbą dodatkowych dni bez konieczności podawania ŻP; badania bez randomizacji.</i>	108
<i>Tabela 68. Zmiana tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe, badania bez randomizacji.</i>	108
<i>Tabela 69. Zmiana masy ciała, badania bez randomizacji.</i>	110
<i>Tabela 70. Bezpieczeństwo, badania bez randomizacji.</i>	110
<i>Tabela 71. Zestawienie wyjściowych charakterystyk kliniczno-demograficznych chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową w badaniach z randomizacją i badaniach bez randomizacji oraz pacjentów z badania BR 2016.</i>	113
<i>Tabela 72. Porównanie charakterystyk chorych z ZKJ uczestniczących w badaniach RCT oraz polskich chorych uczestniczących w badaniu rejestrowym.</i>	120
<i>Tabela 73. Działania niepożądane występujące u chorych otrzymujących teduglutyd w badaniach klinicznych (ChPL Revestiv 2015).</i>	124
<i>Tabela 74. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania teduglutylu.</i>	128
<i>Tabela 75. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: teduglutyd vs placebo, badania Jeppesen 2011 i STEPS.</i>	140
<i>Tabela 76. Wyniki oceny jakości badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.</i>	156
<i>Tabela 77. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.</i>	157
<i>Tabela 78. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.</i>	158
<i>Tabela 79. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.</i>	158
<i>Tabela 80. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	165
<i>Tabela 81. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.</i>	165
<i>Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.</i>	165
<i>Tabela 83. Charakterystyka (critical appraisal) badania Jeppesen 2011.</i>	168
<i>Tabela 84. Charakterystyka (critical appraisal) badania STEPS (Jeppesen 2012).</i>	171
<i>Tabela 85. Charakterystyka (critical appraisal) badania Compher 2015.</i>	174
<i>Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania Compher 2015a.</i>	175
<i>Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gardner 2016.</i>	176
<i>Tabela 88. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gill 2016.</i>	177
<i>Tabela 89. Charakterystyka (critical appraisal) badania Iturrino 2015.</i>	178
<i>Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania Lam 2016.</i>	179
<i>Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania Petruccioli 2015.</i>	180
<i>Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania Solar 2015.</i>	181
<i>Tabela 93. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ukleja 2014.</i>	182

<i>Tabela 94. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zyczynski 2015.</i>	183
<i>Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania Compher 2011.</i>	184

3.12. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	35
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu.....	39
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 20. i 24. tygodniu obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....	50
Wykres 4. Średnia ważona różnica zmian tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe po 24 tygodniach obserwacji (metoda odwrotnych wariancji); TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....	54
Wykres 5. Średnia ważona różnica zmian dobowej podaży płynów po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....	56
Wykres 6. Średnia ważona różnica zmian dobowej diurezy po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS (metoda odwrotnych wariancji).....	57
Wykres 7. Średnia ważona różnica zmian masy ciała chorych po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....	60
Wykres 8. Średnia ważona różnica zmian stężenia cytruliny w surowicy po 24 tygodniach obserwacji; TED vs PBO; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....	62
<i>Wykres 9. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>77</i>
<i>Wykres 10. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>78</i>
<i>Wykres 11. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>80</i>
<i>Wykres 12. Wynik metaanalizy różnicy prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>166</i>
<i>Wykres 13. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>166</i>
<i>Wykres 14. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>167</i>
<i>Wykres 15. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia; teduglutyd vs placebo; badania Jeppesen 2011 i STEPS.....</i>	<i>167</i>