



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Revestive (teduglutyd)
we wskazaniu:
zespół krótkiego jelita**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.38.2024

Data ukończenia: 20 grudnia 2024 r.

Wykaz skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	fosfataza alkaiczna (ang. alkaline phosphatase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GLP-2	peptyd glukagonopodobny-2 (ang. glucagon-like peptide-2)
HAS	Haute Autorité de Santé
OQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NJ	niewydolność jelit
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PPI	profilaktyka choroby wrzodowej
PS	wsparcie pozajelitowe (ang. parenteral support)
PSZ	system podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RR	współczynnik ryzyka (ang. risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SBS	zespół krótkiego jelita (ang. short bowel syndrome).
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	standardowa terapia (ang. Standard of Care)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TED	teduglutyd
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ZKJ	zespół krótkiego jelita

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia	8
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2 Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	17
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	17
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
7.3. Opis badań włączonych do analizy	25
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	28
7.4.1. Sabra 2024	28
7.4.2. Bioletto 2022	32
7.4.3. Gigola 2022.....	36
7.4.4. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w AWA Revestive (OT.4351.35.2016).....	37
7.4.4.1. Wyniki analizy skuteczności	37
7.4.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
7.5. Dodatkowe informacje.....	45
7.5.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Revestive	45
7.5.2. Informacje dotyczące skuteczności na podstawie ChPL Revestive	46
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 50	50
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	50
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	50
9. Kluczowe informacje i wnioski	52
10. Źródła.....	56

11. Załączniki.....	58
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	58

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	24.10.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2026.2024.3.AB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- zespół krótkiego jelita
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.10.2024 r., znak PLD.45340.2026.2024.3.AB (data wpływu do AOTMiT: 24.10.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.

2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.). Cena produktu leczniczego Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg wynosi 66 020,44 PLN za opakowanie po 28 ampułek. Jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży leku w aptece (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą ze strony internetowej <https://www.kronansapotek.se/Revestive/p/463088/> z 23 października 2024 r.). Dla produktu leczniczego Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w wyżej wymienionym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: K91.2

Wtórny zespół krótkiego jelita¹

Definicja i etiopatogeneza

Zespół krótkiego jelita (ZKJ) to stan kliniczny związany z pozostawieniem jelita cienkiego o długości <200 cm u osoby dorosłej (<25% długości jelita cienkiego u dzieci; pomiar od zgięcia dwunastniczo–czczego; dotyczy jelita w ciągłości przewodu pokarmowego [bez ślepej pętli]). Jest najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności jelit (NJ). Ze względu na zmiany adaptacyjne (dochodzi do nich w ciągu 1–2 lat po resekcji) minimalna długość jelita cienkiego umożliwiająca utrzymanie przy życiu zależy od stanu i zdolności wchłaniania pozostałych odcinków przewodu pokarmowego, czyli od typu ZKJ:

- 1) ≥100 cm jelita czczego – w typie I (jejunostomia końcowa – wyłączone całe jelito grube; powoduje tzw. zespół jejunostomii końcowej);
- 2) >75 cm jelita czczego – w typie II (jelito czcze zespolone z poprzeczną);
- 3) szansa na odzyskanie autonomii pokarmowej po kilku latach żywienia pozajelitowego nawet przy 30 cm jelita czczego – w typie III (wycięta wyłącznie część jelita cienkiego i odtworzona jego ciągłość).

Wchłanianie niektórych substancji pozostaje trwale upośledzone, np. witaminy B₁₂ i kwasów żółciowych w przypadku utraty końcowej części jelita krętego.

Przyczyną ZKJ jest rozległa resekcja, np. z powodu martwicy jelita (pochodzenia naczyniowego [zator, zakrzep tętnicy lub żyły krezkowej górnej] lub na skutek zadzierzgnięcia), urazu, powikłań pooperacyjnych, choroby Leśniowskiego i Crohna, rodzinnej polipowatości.

Obraz kliniczny

Z różnym nasileniem występują: biegunka, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, kwasica, niedożywienie, niedobory magnezu, wapnia i fosforanów, witamin A, D, E (rzadko K), B1, B12, kwasu foliowego, pierwiastków śladowych (cynku, selenu, miedzi). W tzw. zespole jejunostomii końcowej występuje szczególnie nasiloną utratą wody i elektrolitów – tym większa, im więcej chory pije (nasila się wydzielanie wody do światła przewodu pokarmowego); konieczne wstrzymanie lub bardzo znaczne ograniczenie doustnego przyjmowania płynów i nawadnianie wyłącznie dożylnie.

W dłuższym czasie rozwijają się różne powikłania: kamica pęcherzyka żółciowego, kamica nerkowa, niewydolność wątroby związana z NJ, metaboliczna choroba kości, przednerkowa niewydolność nerek.

Leczenie

- 1) w okresie pooperacyjnym – korekta kwasicy i zaburzeń elektrolitowych, żywienie pozajelitowe, inhibitor pompy protonowej (PPI – profilaktyka choroby wrzodowej i zmniejszenie utraty wody związanej z wydzielaniem żołądkowym), rehabilitacja pokarmowa (stopniowe wprowadzanie płynów i pokarmów p.o.), doustny płyn nawadniający, loperamid;
- 2) w okresie adaptacji – żywienie pozajelitowe i – jeśli możliwe – doustne, leki przeciwbiegunkowe, doustny płyn nawadniający, PPI, uzupełnianie niedoborów magnezu i wapnia, zapobieganie powikłaniom żywienia pozajelitowego;
- 3) w fazie leczenia przewlekłego – ustalony sposób odżywiania (żywienie pozajelitowe i/lub zindywidualizowana dieta), leki przeciwbiegunkowe, uzupełnianie niedoborów magnezu, wapnia, sodu i witamin, PPI w razie potrzeby, zapobieganie powikłaniom żywienia pozajelitowego i ich leczenie (jeśli wystąpią), teduglutyd s.c. (agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 2, powoduje przerost błony śluzowej pozostawionego jelita i poprawę wchłaniania, niekiedy pozwala odstawić żywienie pozajelitowe).

Należy pamiętać o upośledzonym wchłanianiu leków i stosuj preparaty podjęzykowe, dopoliczkowe, doodbytnicze, wziewne lub w płynie.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.11>. [dostęp: 17.12.2024 r.]

¹ <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/95427> [dostęp: 17.12.2024 r.]

3.2 Liczebność populacji

Ze względu na brak specyficznego kodu ICD-10 przypisanego dla omawianej jednostki chorobowej, odstąpiono od próby pozyskania danych z udostępnionej Agencji bazy danych NFZ.

Zgodnie z publikacją dostępną na portalu mp.pl w Polsce około 30 osób/mln wymaga długoterminowego żywienia pozajelitowego z powodu zespołu krótkiego jelita².

Na podstawie danych NFZ można wskazać, iż w 2023 roku u 2 773 dorosłych pacjentów i u 241 pacjentów pediatrycznych sfinansowano świadczenia związane z żywieniem pozajelitowym w warunkach domowych³. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane NFZ dot. realizacji świadczeń związanych z żywieniem pozajelitowy w warunkach domowych

Kod Świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba świadczeniodawców	Liczba wykonanych świadczeń	Liczba osób, którym udzielono świadczenia*
11.0000.047.02	Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych	19	256 932	2 773
11.0000.047.02	Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych	3	592	7
11.0000.601.02	Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych- świadczenia udzielane osobom do ukończenia 18. Roku życia (świadczenia finansowane odrębnie w psz)	3	37	1
11.0000.601.02	Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych- świadczenia udzielane osobom do ukończenia 18. Roku życia (świadczenia finansowane odrębnie w psz)	4	50 293	241

PSZ - system podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej.

*Osoby o niepowtarzalnych numerach PESEL (identyfikator pacjenta).

Dane przedstawione w AWA Revestive (OT.4351.35.2016)

W ramach AWA zastosowanie dulaglutylu oceniono u pacjentów spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”, tj.:

- wiek \geq 18 lat;
- objętość podawanego żywienia pozajelitowego $<$ 12 l/tydzień;
- długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza niż 120 cm przy enterostomii końcowej; (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), lub poziom cytruliny $<$ 20 μ mol/L oceniane $>$ 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego;
- brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od żywienia pozajelitowego $>$ 12 miesiące od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego;
- zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów, tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości podawanego żywienia pozajelitowego na tydzień o co najmniej 20 %, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy;
- stabilny stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;
- perspektywa wieloletniego przeżycia;
- stan sprawności w skali Karnofsky'ego $>$ 60 pkt

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z opiniami ekspertów [AWA Revestive (OT.4351.35.2016)]

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Ekspert I	Zespół krótkiego jelita	400	40	Nie dotyczy
	Zespół krótkiego jelita (spełniający wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)	40	4	40

² <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitocienkie/73999.zespol-krotkiego-jelita> [dostęp: 19.12.2024 r.]

³ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv.6655.html> [dostęp: 19.12.2024 r.]

Ekspert II	Zespół krótkiego jelita	300	50	Odsetek pacjentów: 15 % Liczba całkowita: 50
	Zespół krótkiego jelita (spełniający wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)	50	7-8	50

Natomiast w ramach szacunków populacji docelowej kwalifikujących się do leczenia w analizie wpływu na budżet liczbę pacjentów określono na 34, 29, 4 i 4 pacjentów w kolejnych latach analizy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji - analiza wpływu na budżet [AWA Revestive (OT.4351.35.2016)]

Populacja	I rok (VII.2017- VI. 2018)	II rok (VII 2018- VI.2018)	III rok (VII.2019- VI.2020)	IV rok (VII.2020- VI.2021)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	54	56	59	62
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	34 (27; 42)	29 (23; 36)	4 (3; 5)	4 (3; 5)

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 4. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg
Kod ATC*	A16AX08, Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm.
Substancja czynna	Teduglutyd
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Droga podania	Podskórnice
Wskazanie rejestracyjne	Revestive jest wskazany do stosowania u pacjentów od 4. miesiąca wieku skorygowanego i powyżej z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS). Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu SBS.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, kiedy można przyjąć, że stan pacjenta jest stabilny po okresie adaptacji jelita. Przed rozpoczęciem leczenia należy zoptymalizować i ustabilizować dożylną podaż płynów i pokarmów.</p> <p>Ocena kliniczna przeprowadzana przez lekarza powinna uwzględniać indywidualne cele terapeutyczne i preferencje pacjenta. Leczenie należy przerwać, jeżeli nie uzyska się ogólnej poprawy stanu pacjenta. U wszystkich pacjentów należy na bieżąco ściśle monitorować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Zalecana dawka produktu Revestive to 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę (...). Z powodu niejednorodności populacji chorych z SBS, w przypadku niektórych pacjentów należy rozważyć ściśle monitorowane zmniejszanie dawki dobowej w celu optymalizacji tolerancji leczenia. W przypadku pominięcia dawki należy wstrzyknąć ją jak najszybciej tego samego dnia.</p> <p>Wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Ograniczone dane z badań klinicznych wykazały, że u niektórych pacjentów czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie może być wydłużony (tj. u pacjentów, u których zachowany jest odcinek okrężniczo-odbytniczy lub końcowy odcinek jelita krętego); jeśli nie obserwuje się poprawy po upływie 12 miesięcy, należy ponownie rozważyć potrzebę kontynuacji leczenia.</p> <p>Leczenie ciągle zaleca się u pacjentów, u których odstąpiono od żywienia pozajelitowego.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 1 roku)</i></p> <p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu SBS u dzieci i młodzieży.</p> <p>Zalecana dawka produktu Revestive u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) jest taka sama jak u dorosłych (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę). (...). Dla dzieci i młodzieży dostępny jest również produkt o mocy 1,25 mg na fiolkę (pacjenci o masie ciała < 20 kg).</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, należy wstrzyknąć ją tak szybko jak to możliwe, tego samego dnia. Zalecany czas trwania leczenia to 6 miesięcy. Po tym czasie należy przeprowadzić ocenę wyniku leczenia. U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczenie należy oceniać po 12 tygodniach. Dane dotyczące leczenia dzieci i młodzieży w okresie dłuższym niż 6 miesięcy nie są dostępne (...).</p> <p><i>Populacja pediatryczna (w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy)</i></p> <p>U pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy należy stosować produkt leczniczy Revestive o mocy 1,25 mg na fiolkę (...).</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U dzieci i młodzieży oraz dorosłych z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U dzieci i młodzieży oraz dorosłych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) oraz schyłkową niewydolnością nerek, dawkę dobową należy zmniejszyć o 50% (...).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>W oparciu o badanie przeprowadzone wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy B według skali Childa-Pugha nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Revestive nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (...).</p>

	<p><u>Populacja pediatryczna (w wieku <4 miesięcy)</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania u dzieci poniżej 4. miesiąca wieku skorygowanego.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Po rekonstytucji roztwór należy podawać raz na dobę jako podskórne wstrzyknięcie, zmieniając kolejno miejsca wstrzyknięć o 1 między 4 kwadrantami brzucha. W przypadku, gdy wstrzyknięcie w brzuch jest niemożliwe ze względu na ból, zbliznowacenie lub stwardnienie tkanki, można również wykonać wstrzyknięcie w udo. Produktu Revestive nie wolno podawać dożylnie lub domięśniowo.</p>
Mechanizm działania	<p>Naturalnie występujący u ludzi glukagonopodobny peptyd 2 (ang. GLP-2) jest wydzielanym przez komórki L jelita peptydem, który wzmacnia przepływ krwi w jelitach i żyłach wrotnej, hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejsza motorykę jelit. Teduglutyd jest analogiem GLP-2. W kilku badaniach nieklinicznych wykazano, że teduglutyd wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...) lub na śladową obecność tetracyklin.</p> <p>Wykryty lub podejrzewany nowotwór.</p> <p>Nie stosować u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, w tym z nowotworami wątroby, dróg żółciowych i trzustki w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat</p>
Substancje pomocnicze	<p><u>Proszek</u></p> <p>L-histydyna, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Disodu fosforan siedmiowodny, Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), Kwas solny (do ustalenia pH)</p> <p><u>Rozpuszczalnik</u></p> <p>Woda do wstrzykiwań</p>
Podmiot odpowiedzialny*	<p>Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch</p> <p>Block 2 Miesian Plaza</p> <p>50 – 58 Baggot Street Lower</p> <p>Dublin 2, D02 HW68</p> <p>Irlandia</p>

Źródło: ChPL Revestive

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Revestive (teduglutyd) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2016 r. we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego w ramach programu lekowego: "Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10 K91.2)". Rada Przejrzystości wydała negatywne stanowisko ws. objęcie refundacją. Prezes Agencji również nie rekomendował finansowania leku. Szczegóły wraz z uzasadnieniem zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść dokumentu
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku⁴</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revestive (teduglutyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., kod EAN 5060374860018, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku wydawanego pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Revestive (teduglutyd) jest unikatowym innowacyjnym lekiem biologicznym zarejestrowanym w Unii Europejskiej procedurą centralną w roku 2012 do stosowania u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w stanie stabilnym, po zakończeniu okresu pooperacyjnej adaptacji jelita, celem wywołania hiperadaptacji prowadzącej do ograniczenia zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe. Badania tego leku nie pozwalają na wiarygodną ocenę korzyści klinicznych w obserwacjach wieloletnich. Jest to technologia bardzo droga i finansowania jedynie w najbogatszych krajach Europy. Refundacja tego leku byłaby możliwa, jedynie po znacznym obniżeniu jego ceny, gdyż kilkakrotnie przekracza ustawowy próg opłacalności terapii, co czyni stosowanie tego leku terapią nieefektywną kosztowo.</p>
<p>Rekomendacja nr 6/2017 z dnia 27 stycznia 2017 r.⁵</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revestive we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania teduglutylu u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, głównie w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. Należy mieć na uwadze, że w zakresie autonomii pokarmowej nie uzyskano istotnej różnicy pomiędzy stosowaniem teduglutylu a samym żywniem pozajelitowym. Wyniki faz przedłużonych wskazują, że u części pacjentów występuje autonomia pokarmowa, jednak brak jest wiarygodnych danych dotyczących czasu jej utrzymywania się oraz ewentualnej konieczności wdrożenia ponownego leczenia. Istotne jest także, że wyniki analizy nie wskazały na istotne podniesienie jakości życia u pacjentów. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami w szczególności związanymi z rozbieżnością populacji kwalifikowanej do badań a założona w ramach programu lekowego oraz brakiem analizy przeżycia.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo, nawet przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka. Podkreślenia wymaga także fakt, że w modelu przyjęto niepoprawną kalkulację kosztu teduglutylu, który obliczany był wg zużycia substancji, nie zaś wg zużytych fiolek preparatu (co jest zgodne zarówno z Zarządzeniem prezesa NFZ jak i Charakterystyką Produktu Leczniczego). Przeprowadzona korekta obliczeń wnioskodawcy spowodowała wzrost wartości inkrementalnego współczynnika kosztu- użyteczności około dwukrotnie.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analiza ta również charakteryzowała się niepewnościami zidentyfikowanymi w analizie ekonomicznej, w związku z czym wyniki mogą nie odpowiadać rzeczywistości.</p> <p>Należy podkreślić, że teduglutyd jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną we wskazaniu zespołu jelita krótkiego. Konieczne są jednak dalsze analizy, które pozwolą ocenić długookresowe skutki stosowania terapii i jej wpływ na jakość życia pacjentów.</p> <p>Ponadto ważne jest zapewnienie opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii oraz odpowiednie zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego. Proponowany instrument podziału ryzyka nie spełnia do końca swojej roli w tym zakresie.</p>

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/202/SRP/U_3_21_170123_stanowisko_12_REVESTIVE_teduglutyd_w_ref.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/202/REK/RP_6_2017_Revestive.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Na podstawie odnalezionych wytycznych, danych NFZ oraz Obwieszczenie MZ za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymującą obejmującą żywienie pozajelitowe oraz środki farmakologiczne stosowane w celu kontroli objawów choroby.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do zakończenia prac nie otrzymano opinii, która spełniałaby wymogi formalne.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 18.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w zespole krótkiego jelita.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American Gastroenterological Association (<https://gastro.org/>)
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (<https://www.espghan.org/>);
- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (<https://naspghan.org/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (<https://ptg-e.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (<https://ptghzd.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci <https://ptzkd.org/>
- Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu (<https://polspen.pl/>);
- TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Revestive dotyczącej oceny teduglutylidu w leczeniu zespołu krótkiego jelita (OT.4351.35.2016).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Włączono 2 dokumenty wytycznych: europejskie (ESPEN 2023) oraz amerykańskie (AGA 2022) dot. leczenia dorosłych pacjentów.

W odnalezionych dokumentach zaleca się stosowanie teduglutylidu u pacjentów z ZKJ i niewydolnością jelita. Wskazuje się, aby teduglutyd był stosowany wyłącznie po zoptymalizowaniu diety i zastosowaniu konwencjonalnych metod leczenia ZKJ u starannie wybranych pacjentów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>ESPEN 2023 (Europa)</p>	<p>Wytyczne ESPEN dotyczą leczenia przewlekłej niewydolności jelit u dorosłych</p> <p>Rekomendacje dot. zespołu jelita krótkiego (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zespołem ZKJ powinni korzystać z porad dietetycznych udzielanych przez doświadczonego dietetyka, opartych na subiektywnych doświadczeniach pacjenta i w idealnym przypadku popartych obiektywnymi pomiarami równowagi metabolicznej, aby zapewnić wysoki poziom przestrzegania zaleceń [GPP*, Silny konsensus #]; • Antagonisty receptora H2 lub inhibitory pompy protonowej (IPP) można stosować w celu zmniejszenia masy kału i wydalania sodu, zwłaszcza w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po zabiegu, głównie u pacjentów z zespołem jelita drażliwego, u których ilość wydalanego kału przekracza 2 l/dobę [0, Silny konsensus]; • U poszczególnych pacjentów można również stosować antagonistów receptora H2 lub IPP w celu zmniejszenia masy kału i wydalania sodu w dłuższej perspektywie [GPP, Silny konsensus]; • Oktreotyd można stosować zwłaszcza krótkoterminowo po resekcji jelita u pacjentów z jejunostomią o dużej wydajności, u których mimo konwencjonalnych metod leczenia trudno jest kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową [GPP, Silny konsensus]; • Doustny loperamid należy stosować w celu zmniejszenia masy mokrej (ang. wet weight) i wydalania sodu z kałem u pacjentów z ZKJ ze stomią [A, Silny konsensus]; • Loperamid należy preferować w stosunku do leków opioidowych, takich jak fosforan kodeiny lub opium, ponieważ nie uzależnia ani nie działa uspokajająco [A, Silny konsensus]; • Pacjenci z ZKJ, którzy mają zaburzenia motoryki, w tym pacjenci z rozszerzonymi odcinkami resztkowego jelita cienkiego, ślepą pętlą itp., u których podejrzewa się nadmierny rozrost bakterii, mogą odnieść korzyści z okazjonalnego leczenia antybiotykami [GPP, Silny konsensus]; • U pacjentów z ZKJ-niewydolnością jelit, czynniki wzrostu jelit** należy rozważyć u pacjentów z ZKJ wymagającego kontynuacji żywienia pozajelitowego, jeśli pacjent jest stabilny po okresie adaptacji jelitowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>po operacji, co zwykle ma miejsce po 12- 24 miesiącach od ostatniej resekcji jelita i przy braku przeciwwskazań [B, Silny konsensus];</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku starannie wybranych pacjentów z ZKJ, którzy są kandydatami do leczenia czynnikami wzrostu jelit, analog GLP-2, który jest jedynym zatwierdzonym dotychczas przez FDA i EMA, teduglutyd, jest lekiem pierwszego wyboru [A, Konsensus]; Czynniki wzrostu jelit powinny być przepisywane wyłącznie przez ekspertów, którzy mają doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z ZKJ i którzy mają umiejętności i możliwości obiektywnej oceny i zrównoważenia korzyści i klinicznego znaczenia interwencji w stosunku do niedogodności, działań niepożądanych, potencjalnych ryzyk i efektywności kosztowej [GPP, Silny konsensus]. <p><u>*Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników;</p> <p>B - Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+;</p> <p>0 - Poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++ lub 2+;</p> <p>GPP - punkty dobrej praktyki/konsensus ekspertów (ang. good practice points/expert consensus): zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</p> <p># Siła konsensusu:</p> <p>Silny konsensus - zgoda >90% uczestników; Konsensus - zgoda >75 - 90% uczestników; Zgoda większości - zgoda >50 - 75% uczestników; Brak konsensusu - zgoda <50% uczestników.</p> <p><u>Poziom Dowodów:</u></p> <p>(1++) - Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu;</p> <p>(1+) - Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT o niskim ryzyku błędu;</p> <p>(1-) - Metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT o wysokim ryzyku błędu;</p> <p>(2++) - Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych, kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne, kohortowe o bardzo niskim ryzyku zakłóceń lub błędów i wysokim prawdopodobieństwie, że istnieje związek przyczynowo skutkowy;</p> <p>(2+) Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku zakłóceń lub błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że istnieje związek przyczynowo skutkowy;</p> <p>(2-) Badania kliniczno-kohortowe lub kohortowe o wysokim ryzyku zakłóceń lub błędów i znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy skutkowy;</p> <p>(3) Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków;</p> <p>(4) Opinia eksperta.</p> <p>**W tekście wytycznych wskazano: Badania kliniczne koncentrowały się na hormonach o działaniu „intestynotropowym” (ang. intestinotrophic), stymulując tym samym wzrost błony śluzowej jelit, dla którego obecnie stosuje się termin czynnik wzrostu jelit. W tym momencie tylko dwie cząsteczki zostały zatwierdzone dla pacjentów z ZKJ, ludzki hormon wzrostu (hGH) somatotropina (tylko w USA) i analog glukagonopodobnego peptydu-2 (GLP-2), teduglutyd (w USA i Europie).</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p>Źródło finansowania: ESPEN.</p>
<p>AGA 2022 (USA)</p>	<p>W dokumencie przedstawiono aktualizacja praktyki klinicznej AGA w zakresie leczenia ZKJ</p> <p>Porady dotyczące najlepszych praktyk przedstawione w dokumencie dotyczą dorosłych pacjentów z ZKJ oraz ZKJ-niewydolnością jelit (ZKJ-IF), mogą jednak występować pewne nawiązania do leczenia zespołu ZKJ u dzieci.</p> <p>Teduglutyd może poprawić funkcję wchłaniania jelitowego i umożliwić odstawienie żywienia pozajelitowego u pacjentów z ZKJ-IF, umożliwiając nawet niektórym pacjentom osiągnięcie autonomii jelitowej. Ponieważ teduglutyd jest czynnikiem wzrostu i ma zdolność do zwiększania wzrostu polipów jelita grubego i innych polipów przewodu pokarmowego, a także przyspieszania wzrostu raka, jest przeciwwskazany u pacjentów z aktywnymi nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego, a pacjenci powinni być badani za pomocą kolonoskopii przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie tej terapii. Ponieważ do ekspresji receptorów GLP-2 są dochodzi głównie w przewodzie pokarmowym i mózgu, ChPL stwierdza, że decyzja o kontynuowaniu stosowania teduglutylu u pacjentów z nowotworami złośliwymi poza przewodem pokarmowym powinna być podejmowana na podstawie rozważań dotyczących korzyści i ryzyka. Zauważamy jednak, że wyniki badania RCT fazy 3 STEPS (badanie skuteczności teduglutylu u pacjentów z zespołem krótkiego jelita zależnych od żywienia pozajelitowego) złożony do Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) obejmowały wystąpienie jednego przypadku raka wątroby i dwóch nowotworów płuc wśród osób biorących udział w badaniu leczonych teduglutylu. Dlatego naszym zdaniem teduglutyd nie powinien być stosowany u pacjentów z aktywną lub niedawną (arbitralnie, 5 lat temu) chorobą nowotworową, niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Istotne działania niepożądane teduglutylu i koszty nakazują, aby teduglutyd był stosowany wyłącznie po zoptymalizowaniu diety i zastosowaniu konwencjonalnych metod leczenia ZKJ (...) u starannie wybranych pacjentów z ZKJ-IF. Dlatego ważne jest, aby postrzegać i stosować teduglutyd nie tylko jako</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>kolejny środek przeciwbiegunkowy, nawet jeśli jest to pożądana konsekwencja jego działania farmakodynamicznego.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A1[End-jejunosomy BPA1] --> B[] A2[Jejunocolic BPA1] --> B A3[Jejunoileocolic BPA1] --> B B --> C[] C --> D[Attempt to wean parenteral support] D --> E[Unsuccessful or incomplete] D --> F[Successful] E --> G[Consider use of GLP-2 analogue BPA9] E --> H[Consider non-transplant surgical options BPA8] E --> I[Continue PS BPA4] G --> J[Successful] G --> K[Unsuccessful or incomplete] H --> J H --> K K --> I I --> L[Tolerant of PS] I --> M[Intolerant of PS] L --> N[Continue above measures BPA2, BPA3, BPA5, BPA6] L --> O[Monitor for complications BPA10; see Table 3] M --> P[Consider intestinal transplant BPA11] P --> N F --> N </pre> </div> <p>Algorytm postępowania z pacjentem z ZKJ wymagającym żywienia pozajelitowego (PS). BPA - zalecenia dotyczące najlepszych praktyk (ang. best practice advice)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów. Źródło finansowania: niewskazano.</p>

AGA - American Gastroenterological Association; ESPEN - The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Revestive (teduglutyd) w leczeniu chorych z ZKJ, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia - <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 17.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: teduglutide, revestive. Dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego w ramach AWA Revestive (OT.4351.35.2016).

Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych z AWA Revestive (OT.4351.35.2016)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 1 z ograniczeniem i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status sierocy leku, korzyść z jego stosowania, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości i danych długookresowych, brak alternatywnych terapii. Ponadto w rekomendacji pozytywnej, warunkowej ograniczono leczoną populację (zgodnie z tą włączaną do badań klinicznych) oraz zaproponowano m.in. obniżenie ceny produktu Revestive. Rekomendacje negatywne wydano z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów wydanych przez 6 organizacji.

Szkocki SMC ocenił pozytywnie Revestive w leczeniu pacjentów w wieku 1 roku i starszych oraz dorosłych po uwzględnieniu przyjętych ustaleń cenowych, podobnie jak angielski NICE. Kanadyjski agencja CADTH również oceniła pozytywnie Revestive u pacjentów powyżej 1 roku życia, przy czym obok warunku cenowego, uwzględniono również kryteria dot. populacji docelowej. Irlandzki NCPE wstępnie wydał negatywną rekomendację, jednak HSE zatwierdziła finansowanie leku po poufnych negocjacjach cenowych.

Australijski PBAC po dwóch pierwotnych negatywnych rekomendacjach, wydał pozytywną rekomendację w zawężonej względem wskazania rejestracyjnego populacji.

We Francji HAS wydał pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania leku w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (przy czym dla populacji pacjentów od 4 do 12 miesięcy z zespołem krótkiego jelita wydano negatywną rekomendację – wskazano, iż korzyści medyczne nie są wystarczające).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Revestive

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Wyniki wyszukiwania rekomendacji przedstawione w AWA Revestive (OT.4351.35.2016)		
SMC 2016	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ	Produkt leczniczy Revestive nie może być rekomendowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS, z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.
CADTH 2015	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ, zależnych od ŻP	Produkt leczniczy Revestive jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych pod następującymi warunkami i kryteriami : a) kryteria: terapia TED powinna być ograniczona do pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do badań klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • ZKJ jako wynik dużego wycięcia jelit (np. w wyniku uszkodzenia, skrętu, choroby naczyń, nowotworu, choroby Crohna), • resekcja powoduje zależność od ŻP przez ≥12 miesięcy, • ŻP wymagane ≥3 razy w tygodniu, aby zaspokoić potrzeby kaloryczne i płynno-elektrolitowe w związku z zaburzeniami wchłaniania, • częstość i objętość ŻP ustabilizowana przez ≥ 1 miesiąc. <p>Terapia powinna być przerwana, jeżeli 20% redukcji objętości ŻP nie osiągnięto w ciągu 24 tygodni leczenia TED.</p> <p>b) warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znacznie obniżona cena, • terapia powinna być prowadzona przez specjalistów z doświadczeniem w ZJK. <p>Rekomendację wydano w oparciu o dwa RCT (CL04 i CL20), w których TED związany był z lepszym wynikiem odpowiedzi niż placebo. W badaniu CL20 wykazano, że TED był związany z istotną statystycznie wyższą redukcją objętości ŻP oraz redukcją liczby dni/tydzień ŻP niż placebo. ICUR dla TED zawierał się w przedziale 1 588 364 \$ i 1 666 666 \$ na QALY w porównaniu ze standardową opieką wskazując, że przy jego aktualnej cenie bez znacznych ograniczeń ≥80%, stanowi to bardzo niską wartość.</p> <p>Istnieją znaczne niepewność co do wpływu TED na wyniki kliniczne z powodu małych rozmiarów prób, wydłużonej (<i>exploratory</i>) fazy badania CL04 i niezgodności między wynikami badania CL04 a CL20, a także braku ustalenia efektu leczenia w długookresowych wynikach w badaniach porównawczych.</p>
GB 2015, IQWiG 2014	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ. Po zabiegu powinien być oczekiwany okres adaptacji jelit, a pacjent powinien być w fazie stabilnej	Produkt leczniczy Revestive dodano do leków finansowanych ze środków publicznych. TED zatwierdzono jako produkt sierocy w chorobie rzadkiej, tym samym uznano jego dodatkową korzyść. Następnie G-BA określiła zakres dodatkowej korzyści jako niski. Ocenę korzyści wykonano z powodu tego, że sprzedaż leku z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (cena apteczna+VAT) w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych przekroczyła kwotę 50 mln €.
HAS 2015, 2014	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ. Pacjenci powinni być w stanie stabilnym po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym	Produkt leczniczy Revestive jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych ze środków publicznych, a recepty mogą być przepisywane przez lekarzy z akredytowanych ośrodków żywienia pozajelitowego i po wdrożeniu wszystkich środków niezbędnych do uzyskania refundacji w ŻP. Komisja chce mieć dane dotyczące długotrwałego wpływu TED na pacjentów leczonych we Francji, w tym: częstości wycofywania ŻP, częstości powikłań ŻP, przeżycia, tolerowania leku, szczególnie pod względem występowania nowotworów układu pokarmowego. Biorąc po uwagę skuteczność leku w zmniejszaniu ŻP, pomimo ograniczonego poziomu dowodów naukowych oraz braku alternatywnego leczenia i długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, produkt Revestive dostarcza umiarkowanej poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR III) u chorych z ZJK na ŻP przez kilka miesięcy, gdy opcje adaptacji i wyrównania hiperfagii nie pozwalały na wycofanie ŻP. Rzeczywistą korzyść określono jako ważną. Zaproponowana stawka zwrotu: 65%. Komisja zwróciła uwagę, że podmiot odpowiedzialny nie spełnił zaleceń odnośnie harmonizacji opakowania leku, tak aby umożliwić leczenie przez 30 dni (30 fiolek/ampułko-strzykawkę w opakowaniu zamiast dotychczasowych 28).
AWMSG 2012	Leczenie osób w wieku ≥1 rok z ZKJ	Produkt leczniczy Revestive nie może być rekomendowany do stosowania w obrębie walijskiego NHS, z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.
Wyniki aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych		
SMC 2018	Leczenie pacjentów w wieku jednego roku i starszych z zespołem krótkiego jelita (ZKJ). Pacjenci powinni być stabilni po okresie adaptacji jelitowej po zabiegu chirurgicznym.	Teduglutyd (Revestive) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Ograniczenie SMC: rozpoczęcie leczenia u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 do 17 lat). Wyniki jednego badania fazy III z randomizacją przeprowadzonego u dorosłych wykazały, że znacznie więcej pacjentów leczonych teduglutydem w porównaniu z placebo osiągnęło co najmniej 20% redukcję pozajelitowego wsparcia w 20. i 24. tygodniu. 12-tygodniowe otwarte, nierandomizowane badanie przeprowadzone u pacjentów pediatrycznych również wykazało, że żywienie pozajelitowe było zmniejszone w przypadku leczenia teduglutydem w porównaniu ze standardową opieką. Niniejsze zalecenie SMC uwzględnia korzyści wynikające z Patient Access Scheme (PAS), który poprawia efektywność kosztową terapii teduglutydem. Niniejsza rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności systemu PAS w ramach NHS Scotland lub od ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2020	Do leczenia pacjentów w wieku 1 roku i starszych z zespołem krótkiego jelita (SBS). Pacjenci powinni być stabilni po okresie adaptacji jelitowej po zabiegu chirurgicznym. Niniejszy wniosek dotyczy stosowania leku u pacjentów dorosłych.	Teduglutyd (Revestive) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHSScotland. W badaniu fazy III z randomizacją u dorosłych, znacznie więcej pacjentów osiągnęło co najmniej 20% redukcję objętości pozajelitowego wsparcia w tygodniach 20 i 24, gdy leczono ich teduglutylem w porównaniu z placebo. Ta rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) dostarczającego wyniki nt. efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/cennika, która jest równoważna lub niższa.
NICE 2022	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zespołu krótkiego jelita u osób w wieku 1 roku i starszych. Stan pacjentów powinien być stabilny po okresie adaptacji jelit po operacji przed podaniem teduglutylu.	Teduglutyd jest rekomendowany, zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym. Teduglutyd jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z ustaleniami handlowymi. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Obecne leczenie ZKJ to żywienie pozajelitowe (podawanie składników odżywczych i płynów dożylnie) z najlepszą opieką wspomagającą. Najlepsza opieka wspomagająca obejmuje leki hamujące motorykę i wydzielanie, ograniczenie płynów i zmiany w diecie. Dowody z badań klinicznych pokazują, że teduglutyd zmniejsza liczbę dni w tygodniu, w których osoby z SBS potrzebują żywienia pozajelitowego w porównaniu z placebo. Jednak nie jest pewne, jak duża jest o redukcja, ponieważ projekt badania może nie odzwierciedlać praktyki NHS. Ze względu na niepewność w dowodach klinicznych, szacunki efektywności kosztowej są niepewne. Jednak nawet po uwzględnieniu niepewności szacunki te są niższe niż to, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym zaleca się stosowanie teduglutylu.
CADTH 2019	Leczenie dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych z zespołem krótkiego jelita, którzy są zależni od żywienia pozajelitowego	Kanadyjski Komitet Ekspertów Lekowych CADTH (CDEC) zaleca, aby teduglutyd był refundowany w leczeniu dzieci w wieku 1 roku i starszych z zespołem krótkiego jelita, którzy są zależni od żywienia pozajelitowego, wyłącznie jeśli spełnione są następujące warunki: <u>Warunki refundacji:</u> <i>Kryteria rozpoczęcia leczenia</i> 1. Dzieci w wieku od 1 do 17 lat. 2. Wymagania dotyczące żywienia pozajelitowego muszą być stabilne lub nie było poprawy w żywieniu dojelitowym przez co najmniej poprzednie trzy miesiące. 3. Żywienie pozajelitowe musi zapewniać ponad 30% zapotrzebowania na kalorie i/lub płyny/elektrolyty. 4. Łączny okres trwania terapii pozajelitowej musi wynosić co najmniej 12 miesięcy. <i>Kryteria kontynuowania leczenia</i> 1. Objętość przyjmowanego żywienia pozajelitowego i procent całkowitego zużycia powinny być dokumentowane podczas każdej wizyty w klinice. 2. Początkową odpowiedź na leczenie należy ocenić 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia teduglutylem. 3. Pozytywną odpowiedź na leczenie definiuje się jako co najmniej 20% zmniejszenie objętości przyjmowanego żywienia pozajelitowego w porównaniu do objętości wyjściowej. 4. Ocenę pod kątem kontynuowania leczenia należy przeprowadzać w odstępach 6-miesięcznych. <i>Kryteria przerwania leczenia</i> 1. Przerwanie leczenia powinno opierać się na ocenie odpowiedzi pacjenta i tolerancji na leczenie teduglutylem przez lekarza przepisującego. <u>Warunki przepisywania</u> 1. Rozpoczęcie i ocena kontynuacji leczenia poprzez odnowienie refundacji teduglutylu powinny być przeprowadzane wyłącznie przez lekarzy obecnie pracujących w ramach specjalistycznego, wielodyscyplinarnego programu rehabilitacji jelitowej. <u>Warunki cenowe</u> 1. Obniżenie ceny.
NCPE 2018	Do leczenia pacjentów w wieku 1 roku i starszych z zespołem krótkiego jelita. Pacjenci powinni być stabilni po okresie adaptacji jelitowej.	Wstępnie negatywna rekomendacja, jednak HSE zatwierdziła finansowanie leku po poufnych negocjacjach cenowych w styczniu 2021 r. ⁶ NCPE wydało rekomendację dotyczącą opłacalności teduglutylu (Revestive). Po ocenie wniosku przez NCPE, teduglutyd (Revestive) nie jest uważany za kosztowo-efektywny w leczeniu pacjentów w wieku jednego roku i starszych z zespołem krótkiego jelita i dlatego nie jest zalecany do refundacji.
PBAC 2017	Pacjenci z zespołem krótkiego jelita typu III (przewlekłym) z niewydolnością jelit, u których stan jest stabilny przez okres co najmniej czterech kolejnych	PBAC nie zalecił umieszczenia teduglutylu w wykazie ze względu na niejasne miejsce kliniczne w terapii i bardzo wysoką i niepewną wartość ICER. PBAC uznał, że stosowanie teduglutylu w praktyce klinicznej jest niejasne w odniesieniu do właściwego czasu rozpoczęcia i zakończenia leczenia oraz identyfikacji odpowiedniej populacji pacjentów. PBAC uznał model ekonomiczny przedstawiony we wniosku za optymistyczny i zauważył, że wpływ finansowy

⁶ <https://www.ncpe.ie/teduglutide-revestive/> [dostęp: 17.12.2024 r.]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	tygodni przy żywieniu pozajelitowym	umieszczenia teduglutylu w wykazie jest niepewny ze względu na problemy z ograniczeniem PBS.
PBAC 2018	Pacjenci z zespołem krótkiego jelita typu III (przewlekłym) z niewydolnością jelit spowodowaną poważną resekcją jelita; zależni od żywienia pozajelitowego przez co najmniej 12 miesięcy; stan stabilny dotyczące żywienia pozajelitowego (objętość i częstotliwość) przez co najmniej cztery kolejne tygodnie	PBAC nie zalecił umieszczenia teduglutylu na wykazie leków refundowanych, ponieważ grupa pacjentów, która najprawdopodobniej odniesie korzyści kliniczne, była niejasna, czas trwania leczenia wymagany do osiągnięcia tych korzyści był niejasny, a ICER był niepewny i niedopuszczalnie wysoki. PBAC zaakceptował wysokie zapotrzebowanie kliniczne i ograniczone opcje leczenia dostępne dla osób z tym schorzeniem. PBAC zalecił konsultacje z interesariuszami dotyczące grupy pacjentów, która najprawdopodobniej odniesie korzyści, kryteriów zaprzestania i kontynuowania stosowania teduglutylu oraz wyjaśnienia parametrów modelu ekonomicznego.
PBAC 2019	Pacjenci z zespołem krótkiego jelita typu III (przewlekłym) z niewydolnością jelit po dużym zabiegu chirurgicznym i historią uzależnienia od żywienia pozajelitowego przez co najmniej 12 miesięcy. Pacjenci, którzy wymagają żywienia pozajelitowego przez co najmniej 3 dni w tygodniu, aby zaspokoić zapotrzebowanie na kalorie, płyny lub elektrolity z powodu trwającego złego wchłaniania. Stan stabilny dotyczący żywienia pozajelitowego przez co najmniej cztery kolejne tygodnie przed rozpoczęciem leczenia teduglutylidem.	PBAC zalecił umieszczenie teduglutylu na liście świadczeń Sekcji 100 (Wysoce wyspecjalizowany program leków). PBAC uznał wysokie zapotrzebowanie kliniczne w tej małej grupie pacjentów i uznał, że teduglutyd może zmniejszyć obciążenie pacjenta związane z obecną terapią, żywieniem pozajelitowym. PBAC uznał, że z poprawionym ograniczeniem i proponowanym RSS, teduglutyd jest kosztowo efektywny w porównaniu ze standardową opieką.
HAS 2017	Dzieci powyżej jednego roku życia oraz młodzież z zespołem krótkiego jelita, otrzymująca żywienie pozajelitowe przez kilka miesięcy.	Rzeczywista korzyść ze stosowania Revestive jest znacząca. Revestive zapewnia umiarkowaną wartość kliniczną u dzieci od pierwszego roku życia i nastolatków z zespołem krótkiego jelita, którzy otrzymują żywienie pozajelitowe od kilku miesięcy i u których możliwości adaptacyjne nie pozwalają na wycofanie się z żywienia pozajelitowego. Komitet zaleca włączenie do listy produktów refundowanych do dostawy przez farmaceutów i do użytku szpitalnego. Zaleca się, aby recepty na REVESTIVE były inicjowane i odnawiane corocznie przez lekarzy w akredytowanych ośrodkach żywienia pozajelitowego i tylko po podjęciu wszystkich niezbędnych kroków w celu wycofania pacjenta z żywienia pozajelitowego.
HAS 2024	Niemowlęta w wieku od 4 do 12 miesięcy z zespołem krótkiego jelita.	Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komisja uważa, że korzyści medyczne zapewniane przez lek REVESTIVE w dawce 1,25 mg i 5 mg (teduglutyd) są niewystarczające, aby uzasadnić objęcie nim leczenia niemowląt w wieku od 4 do 12 miesięcy z zespołem krótkiego jelita. Komisja wydaje negatywną opinię w sprawie włączenia leku REVESTIVE 1,25 mg i 5 mg (teduglutyd) na listę leków refundowanych osobom ubezpieczonym.
HAS 2024a	Dzieci w wieku od 1 roku życia i młodzież z zespołem krótkiego jelita, stosujące żywienie pozajelitowe przez kilka miesięcy, u których możliwości adaptacyjne nie pozwoliły na odejście od żywienia pozajelitowego.	Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komisja uważa, że korzyści medyczne zapewniane przez lek Revestive 1,25 mg i 5 mg (teduglutyd) pozostają znaczące we wskazaniu zgodnym z wskazaniem rejestracyjnym. Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie utrzymania włączenia leku REVESTIVE 1,25 mg i 5 mg (teduglutylu) na wykazie leków refundowanych.
HAS 2024b	Dorośli z zespołem krótkiego jelita.	Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komisja uważa, że korzyści medyczne zapewniane przez lek Revestive 1,25 mg i 5 mg (teduglutyd) pozostają znaczące we wskazaniu zgodnym z wskazaniem rejestracyjnym. Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie utrzymania włączenia leku REVESTIVE 1,25 mg i 5 mg (teduglutylu) na wykazie leków refundowanych.

AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** - Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - Scottish Medicines Consortium.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu: 09.12.2024 r. Technicznie dokonano aktualizacji przeglądu wykonanego na potrzeby AWA Revestive (OT.4351.35.2016).

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań – zastosowano czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z zespołem krótkiego jelita	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Revestive (teduglutyd), roztwór do wstrzykiwań. Dawkowanie zgodne z ChPL.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane badania kliniczne. Analizę dowodów naukowych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT*, przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu przeprowadzono przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości.	Publikacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. Prace niewłączone do AWA Revestive (OT.4351.35.2016).	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

*Zgodnie z Klasyfikacją doniesień naukowych przedstawionych w wytycznych AOTMiT z 2016 r.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy prace:

- **Sabra 2024**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo peptydu glukagonopodobnego 2 u pacjentów z zespołem krótkiego jelita: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa;

- **Bioletto 2022**, w którym oceniano skuteczność teduglutylidu w redukcji żywienia pozajelitowego u pacjentów z zespołem krótkiego jelita: przegląd systematyczny i metaanaliza;
- **Gigola 2022**, w którym oceniano zastosowanie teduglutylidu u dzieci z niewydolnością jelit: przegląd systematyczny.

7.3. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 9. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Sabra 2024 CRD42023393589 <u>Źródło finansowania:</u> Na przeprowadzenie przeglądu nie przeznaczono żadnych środków finansowych.</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa GLP-2 w leczeniu zespołu krótkiego jelita (ZKJ).</p> <p>Materiał i metody: Przegląd został zarejestrowany w Międzynarodowym Prospektywnym Rejestrze Przeglądów Systematycznych (CRD42023393589). Przeznaczono wytyczne Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) oraz Cochrane Handbook of Systematic Reviews and Meta-Analysis.</p> <p>Źródła danych i strategia wyszukiwania: Przeszukano bazy PubMed, Web of Science Core Collection, Scopus, Ovid i Cochrane Central Register of Controlled Trials w listopadzie 2022r., używając przedstawionych w publikacji słów kluczowych bez żadnych ograniczeń wyszukiwania.</p> <p>Proces selekcji: Proces selekcji został przeprowadzony w systemie Rayyan przez 2 autorów, którzy niezależnie przeszukali tytuły i streszczenia wyszukanych rekordów. Pełne teksty potencjalnie kwalifikujących się rekordów zostały przeszukane pod kątem włączenia do metaanalizy. Konflikty rozwiązano poprzez osiągnięcie konsensusu w ramach dyskusji.</p> <p>Ekstrakcja danych: Trzech autorów, korzystając z gotowego arkusza ekstrakcji danych, wyodrębniło cechy projektu badania. Arkusz wyjściowy zarejestrowanych uczestników obejmował ramiona badania, liczbę każdego ramienia, odsetek mężczyzn, wiek w latach, masę ciała (kg), wskaźnik masy ciała (BMI; kg/m²), etiologię SBS, długość resztkowego jelita, liczbę pacjentów z ciągłością jelita grubego, czas trwania PS i objętość PS (l/dzień). Konflikty rozwiązywano poprzez osiągnięcie konsensusu w ramach dyskusji.</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego: Dwóch autorów niezależnie oceniło potencjalne ryzyko stronniczości włączonych badań zgodnie z wytycznymi Cochrane Risk of Bias 2.</p>	<p>Kryteria włączenia: Włączono badania kliniczne (randomizowane, jednoramienne, quasi-eksperymentalne i powiązane badania postdoktoranckie) z następującymi kryteriami PICO: • populacja - pacjenci z SBS; • interwencja - GLP-2 (tj. glepaglutyd, apraglutyd i teduglutyd); • komparator - placebo; • punkty końcowe - skuteczność i bezpieczeństwo GLP-2.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Wykluczono badania, które nie spełniły powyższych kryteriów, takie jak badania obserwacyjne (kohortowe, przypadek-kontrola (ang. case control), przekrojowe, serie przypadków i raporty przypadków), publikacje zawierające wyłącznie streszczenia, publikacje zawierające wyłącznie plakaty i niepublikowane protokoły badań.</p>	<p>Skuteczność <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • poziom cytruliny w osoczu (μmol/l) i poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) (U/l).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> Bezpieczeństwo • częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Ponadto użyto narzędzia Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions dla badań jednoramiennych. Konflikty rozwiązywano poprzez osiągnięcie konsensusu w ramach dyskusji.</p> <p>Analiza statystyczna: Wyekstrahowane dane zostały oczyszczone i uporządkowane w celu określenia wyników odpowiednich do analizy. Użyto programu R studio (wersja 4.1.3; R Core Team) do przeprowadzenia NMA przy użyciu pakietów „meta” i „netmeta”. Przeanalizowano dane ciągłe, a średnią różnicę (MD) i 95% CI obliczono w celu porównania efektu każdej interwencji z efektem grupy odniesienia wybranej dla każdego przypadku. Natomiast współczynnik ryzyka (RR) i 95% CI obliczono w celu oceny różnicy w porównaniu z grupą odniesienia w danych.</p>		
<p>Bioletto 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą w celu oceny skuteczności teduglutylu w redukcji wsparcia pozajelitowego u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita. Ponadto oceniono skuteczność teduglutylu w odstawieniu wsparcia pozajelitowego. Przeanalizowano możliwe role anatomii jelit i etiologii zespołu krótkiego jelita jako czynników predykcyjnych tych wyników.</p> <p>Materiał i metody: Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Proces wyszukiwania literatury i wyboru badań został przeprowadzony przez trzech niezależnych recenzentów, wszystkie rozbieżności zostały rozwiązane w drodze konsensusu.</p> <p>Źródła danych i strategia wyszukiwania: Do 1 lipca 2021 r. przeszukano następujące bazy danych: PubMed/Medline, Embase, biblioteka Cochrane, Ovid i Cinahl. Strategię wyszukiwania przeprowadzono używając kombinacji odpowiednich terminów wyszukiwania specyficznych dla bazy danych, aby zidentyfikować istotne badania dotyczące skuteczności teduglutylu w redukcji pozajelitowego wsparcia u dorosłych pacjentów z SBS. Nie zastosowano żadnych filtrów dotyczących projektu badania, języka ani daty publikacji. Aby rozszerzyć wyszukiwanie, przeszukano również odniesienia do pobranych artykułów pod kątem dodatkowych badań.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności leczenia teduglutylu u pacjentów pediatrycznych; • ocena skuteczności leczenia teduglutylu tylko w okresie <24 tygodni; • ocena skuteczności leczenia teduglutylu w nieokreślonych lub słabo zdefiniowanych punktach czasowych; • ocena <10 pacjentów zależnych od PS leczonych teduglutylu; • niedostępność głównego wyniku zainteresowania, zgodnie z definicją w następującej podsekcji. 	<p>Skuteczność <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których osiągnięto redukcję PS, zdefiniowaną jako 20% redukcja objętości PS w stosunku do wartości wyjściowej. <p>Dane te określono jako „wskaźnik odpowiedzi”.</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą niezależność PS. <p>Dane te określono jako „wskaźnik odstawienia”.</p> <p>Porównania wskaźników odpowiedzi i odstawienia według anatomii jelit i etiologii SBS przeprowadzono na podstawie surowych różnic w szybkości.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Proces selekcji: Po usunięciu duplikatów, wszystkie badania znalezione za pomocą wyżej wymienionego wyszukiwania zostały ocenione pod kątem włączenia do metaanalizy, najpierw poprzez przesiew tytułu/streszczenia, a następnie poprzez przegląd pełnego tekstu. Analizy post hoc uwzględnionych badań zostały ocenione pod kątem trafności i wykorzystane do ekstrakcji danych, jeśli zawierały dodatkowe informacje do oceny wyników. W przypadku nakładania się pacjentów między badaniami, które miały zostać połączone w tej samej analizie, brano pod uwagę badanie z największą liczebnością próby.</p> <p>Ekstrakcja danych: Trzech autorów niezależnie przeanalizowało i wyodrębniło dane z prac, które spełniały kryteria włączenia, korzystając z wstępnie określonych szablonów ekstrakcji danych.</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego: Ryzyko błędu systematycznego zostało niezależnie ocenione dla każdego uwzględnionego badania przez dwóch autorów przy użyciu narzędzia RoB 2 (Risk of Bias) w przypadku badań z randomizacją i narzędzia ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Intervention) w przypadku badań obserwacyjnych.</p> <p>Analiza statystyczna: Zmienne ciągłe i zmienne kategoryczne podano odpowiednio jako liczby i procenty. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli interesujące wyniki, oceniono jako wskaźnik bezwzględny i porównano między grupami jako różnicę wskaźników. Do statystycznego łączenia pobranych danych przyjęto model efektu losowego z ważeniem wariacji odwrotnej. Do oceny heterogeniczności między badaniami zastosowano statystykę Higginsa I² i test Q Cochrana. Błąd publikacji oceniano ilościowo za pomocą testu Begg. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu R 4.0.3 i STATA 17.</p>		
<p>Gigola 2022 Wskazano na brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny w celu oceny stosowania teduglutylu u dzieci z niewydolnością jelit.</p> <p>Materiał i metody: Przegląd został zarejestrowany w Międzynarodowym Prospektywnym Rejestrze Przeglądów Systematycznych (CRD42022301593). Przestrzegano wytycznych Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).</p>	<p>Kryteria włączenia: Kryteria włączenia obejmowały oryginalne artykuły obejmujące pacjentów pediatrycznych (w wieku < 18 lat) dotkniętych ZKJ i niewydolnością jelit oraz zależnych od żywienia pozajelitowego, leczonych rekombinowanym analogiem GLP-2 teduglutylidem.</p>	<p>Skuteczność Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność teduglutylu w zmniejszeniu zależności od żywienia pozajelitowego. Drugorzędne punkty końcowe obejmowały ocenę poziomów cytruliny w osoczu oraz poprawę częstości i konsystencji stolca.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Źródła danych i strategia wyszukiwania: Przeszukano bazy Medline i Embase (data odcięcia listopad 2021 r.).</p> <p>Proces selekcji: Po wykluczeniu duplikatów, dwóch autorów przejrzało artykuły niezależnie i w sposób ślepy, a artykuły zostały najpierw przeszukane pod kątem włączenia według tytułu i streszczenia. Wszelkie rozbieżności zostały rozwiązane w drodze konsensusu.</p> <p>Ekstrakcja danych: Dane zostały ekstrahowane przy użyciu wewnętrznego arkusza kalkulacyjnego, a następujące informacje zostały wyodrębnione: (1) Charakterystyka badania; tytuł, pierwszy autor, rok publikacji, kraj szpitala, w którym przeprowadzono badanie, projekt badania, liczba zapisanych pacjentów i liczba leczonych pacjentów; (2) charakterystyka uczestników i leczenia; (3) wynik leczenia; (4) powikłania.</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego: Ocenę jakości badań przeprowadzili niezależnie i w sposób zaślepiiony dwaj autorzy, zgodnie z narzędziem The Risk of Bias in Non-randomized Studies-of-Intervention (ROBINS-I) dostępnym na stronie https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robins-i-tool. Wszelkie rozbieżności rozwiązywano w drodze konsensusu.</p> <p>Analiza statystyczna: Biorąc pod uwagę niedobór dostępnych badań i pacjentów zidentyfikowanych zgodnie kryteriami doboru, dane przedstawiane jako przegląd narracyjny.</p>		

Skróty: ALP – fosfataza alkaiczna (ang. alkaline phosphatase); GLP-2 - peptyd glukagonopodobny-2 (ang. glucagon-like peptide-2); MD – średnia różnica (ang. mean difference); NMA - metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis); PS – wsparcie pozajelitowe (ang. parenteral support); RR – współczynnik ryzyka (ang. risk ratio); SBS – zespół krótkiego jelita (ang. short bowel syndrome).

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.4.1. Sabra 2024

Autorzy przeglądu systematycznego zidentyfikowali 1 914 publikacji. Pierwsza faza przesiewowa ujawniła 169 badań, które kwalifikowały się do dalszej oceny. Finalnie uwzględniono 23 badania z udziałem 843 pacjentów.

Średni wiek uwzględnionych pacjentów wynosił od 4,0 do 62,4 lat (mediana 50,3 lat), odsetek uczestników płci męskiej wynosił od 25% do 73% (mediana 48,34%), a wskaźnik BMI wynosił od 20,7 do 25,6 kg/m² (mediana 22,3 kg/m²). Średnia długość resztkowego jelita u pacjentów wynosiła od 38 do 168 cm (mediana 69,8 cm). Średni czas wsparcia pozajelitowego (PS) wynosił od 2,95 do 9,93 lat, a średnia objętość pozajelitowa wynosiła od 1,3 do 3,42 l/dzień. Najczęstszą etiologią obserwowaną u pacjentów z SBS była choroba Leśniowskiego-Crohna (27,9%), a następnie choroba naczyniowa (25,5%). W dalszej kolejności najmniej zgłaszanymi etiologiami były zwężenie i perforacja.

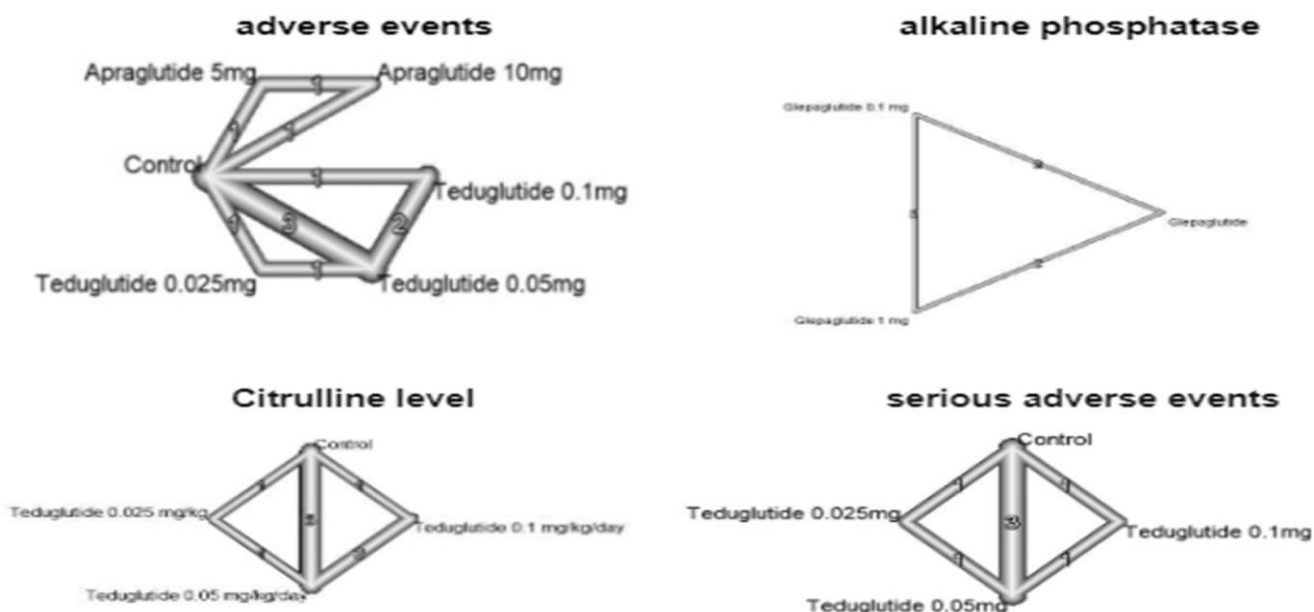
Teduglutyd badano w 7 badaniach, glepaglutyd w 4 badaniach, apraglutyd w 2 badaniach, a GLP-2 w 7 badaniach. Czas trwania leczenia wynosił od 1 tygodnia (dla podskórnego teduglutylu (0,05 mg/kg))

do 32 miesięcy (dla teduglutynu), ze średnią 15,19 tygodnia (mediana 5 tygodni), a wyniki zgłaszano pod koniec okresu leczenia.

W przypadku ryzyka decyzji o błędach w badaniach włączonych do przeglądu większość z ich uznano za obarczone niskim ryzykiem błędu. W kwestii randomizacji istniały pewne obawy w procesie randomizacji trzech badań. Należy zauważyć, że 3 badania uznano za obarczone umiarkowanym ryzykiem błędu: z powodu brakujących danych, z powodu doboru uczestników oraz z powodu zgłoszonych wyników. Ponadto 7 badań uznano za obarczone poważnym ryzykiem błędu z różnych powodów, w tym z powodu odstępstwa od zamierzonej interwencji (3 badania), zgłaszania wyników (1 badanie), losów uczestników (1 badanie) i obecności czynników zakłócających (1 badanie).

Wyniki metaanalizy sieciowej

Łącznie w sieci uwzględniono 8 różnych interwencji: teduglutyd (0,025; 0,05 i 0,1 mg/kg/dzień), glepaglutyd (0,1; 1 i 10 mg/dzień) i apraglutyd (10 i 5 mg/tydzień). Bezpośrednie porównania różnych interwencji dla 4 wyników (poziom cytruliny, poziom ALP, działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane) pokazano na poniższych rycinach.



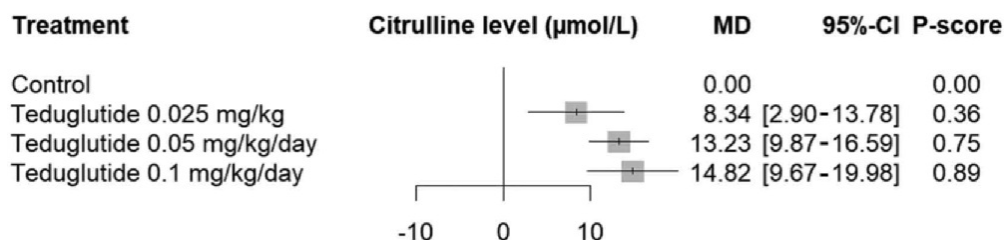
* Grubość linii jest proporcjonalna do liczby badań, które przyczyniły się do porównania.

Rycina 1. Wykresy sieciowe wyników przeglądu GLP-2 w przypadku zespołu krótkiego jelita [Sabra 2024]

Wyniki teduglutynu

Wyniki skuteczności - poziom cytruliny

Dawka 0,1 mg/kg/dzień teduglutynu miała wyższą MD [MD=14,77 (95% CI: 10,20; 19,33)] niż dawka 0,05 mg/kg/dzień [MD=13,04 (95% CI: 9,79; 16,29)] i dawka 0,025 mg/kg/dzień [MD=7,84 (95% CI: 2,42; 13,26)] oraz kontrola. Wysoką heterogeniczność ($I^2 = 75%$) zaobserwowano przy dawce 0,05 mg/kg/dzień teduglutynu (bezpośrednia ocena). Porównania między różnymi interwencjami teduglutynu wykazały takie same wyniki, ponadto wyższe dawki wykazały wyższe średnie. MD dawki 0,05 mg/kg/dzień vs 0,1 mg/kg/dzień teduglutynu wynosiła -1,72 (95% CI: -6,40; 2,95), a MD dawki 0,025 mg/kg/dzień vs 0,05 mg/kg/dzień teduglutynu wynosiła -5,20 (95% CI: -10,51; 0,1). Szczegóły przedstawiono poniżej.



* MD – średnia różnica (ang. mean difference).

Rycina 2. Wykres forest plot porównania dawek teduglutynu i dawki kontrolnej w odniesieniu do wyniku dotyczącego poziomu cytruliny [Sabra 2024]

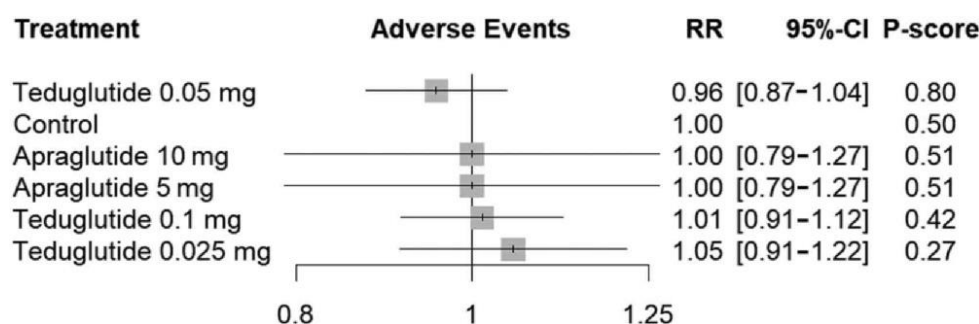
Tabela 10. Porównanie średnich różnic poziomu cytruliny pomiędzy różnymi dawkami teduglutylidu i grupą kontrolną [Sabra 2024]

Porównanie	Poziom cytruliny (umol/l)		
	Typ	MD (95% CI)	I ²
Porównanie z kontrolą			
Teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień	D	13,04 (9,68; 16,39)	75%
	ID	13,09 (0,37; 25,80)	N/A
	N	13,04 (9,97; 16,29)	-
Porównania różnych dawek teduglutylidu			
Teduglutyd 0,025 mg/kg vs 0,05 mg/kg/dzień	D	-4,30 (-10,32; 1,72)	N/A
	ID	-8,32 (-19,35; 2,88)	-
	N	-5,20 (-10,51; 0,10)	-
Teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień vs 0,1 mg/kg/dzień	D	-3,64 (-8,65; 1,38)	0%
	ID	10,95 (-1,96; 23,85)	N/A
	N	-1,72 (-6,40; 2,95)	-

Skróty: D – bezpośrednio (ang. direct); ID – pośrednio (ang. indirect); MD – średnia różnica (ang. mean difference); N – sieć (ang. network); N/A – niedostępne (ang. not available).

Wyniki bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Dawka 0,05 mg/kg/dzień teduglutylidu wykazała działanie ochronne z RR dla oszacowania sieciowego i oszacowania pośredniego wynoszącym odpowiednio 0,96 (95% CI: 0,87; 1,04) i 0,84 (95% CI: 0,51; 1,37). Porównując dawki 0,025 mg/kg vs 0,05 mg/kg/dzień teduglutylidu oszacowanie pośrednie wykazało, że dawka 0,025 mg/kg/dzień teduglutylidu miała większy efekt ochronny niż inne interwencje, ze współczynnikiem ryzyka RR=0,73 (95% CI: 0,41; 1,31). Jednakże oszacowania sieciowe i bezpośrednie wykazały odwrotne wyniki, ponieważ współczynniki ryzyka wyniosły odpowiednio 1,10 (95% CI: 0,97; 1,26) i 1,13 (95% CI: 0,98; 1,29). Porównanie dawki 0,05 mg/kg/dzień vs 0,1 mg/kg/dzień teduglutylidu wykazało wyższość pierwszej interwencji nad innymi interwencjami pod względem bezpieczeństwa, z RR wynoszącymi odpowiednio 0,95 (95% CI: 0,88; 1,02) dla oszacowania bezpośredniego, 0,87 (95% CI: 0,66; 1,15) dla oszacowania pośredniego oraz 0,94 (95% CI: 0,88; 1,02) dla oszacowania sieciowego. Nie zaobserwowano istotnej heterogeniczności, wyłącznie z I² wynoszącym 19% dotyczącym dawki 0,05 mg/kg/dzień teduglutylidu w porównaniu z kontrolą dla oszacowania bezpośredniego. Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rycina 3. Wykres forest plot dla wyników dotyczących bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane [Sabra 2024]****Tabela 11. Porównanie współczynników ryzyka zdarzeń niepożądanych pomiędzy różnymi dawkami teduglutylidu i grupą kontrolną [Sabra 2024]**

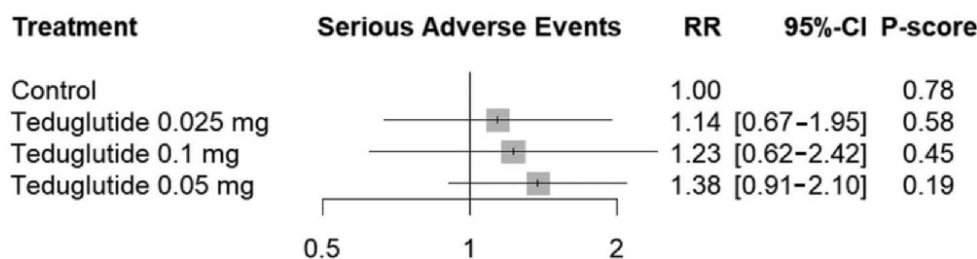
Porównanie	Zdarzenia niepożądane		
	Typ	RR (95% CI)	I ²
Porównanie z kontrolą			
Teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień	D	0,96 (0,88; 1,05)	19%
	ID	0,84 (0,51; 1,37)	N/A
	N	0,96 (0,87; 1,04)	-

Porównania różnych dawek teduglutylidu			
Teduglutyd 0,025 mg/kg vs 0,05 mg/kg/dzień	D	1,13 (0,98; 1,29)	-
	ID	0,73 (0,41; 1,30)	-
	N	1,10 (0,97; 1,26)	-
Teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień vs 0,1 mg/kg/dzień	D	0,95 (0,88; 1,02)	0%
	ID	0,87 (0,66; 1,15)	N/A
	N	0,94 (0,88; 1,02)	-

Skróty: D – bezpośrednio (ang. direct); ID – pośrednio (ang. indirect); N – sieć (ang. network); N/A – niedostępne (ang. not available); RR – współczynnik ryzyka (ang. risk ratio).

Wyniki bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie odnaleziono dostępnych danych dotyczących SAE dla dawki 0,05 mg/kg teduglutylidu. Dla porównania między dawką 0,025 mg/kg vs 0,05 mg/kg/dzień teduglutylidu wykazano przewagę w działaniu ochronnym pierwszej interwencji, ze współczynnikiem ryzyka RR wynoszącym 0,83 (95% CI: 0,57; 1,20) dla oszacowania sieciowego; jednak oszacowanie pośrednie wykazało odwrotną sytuację, ze współczynnikiem ryzyka RR wynoszącym 2,3 (95% CI: 0,13; 40,3). Dawka 0,05 mg/kg/dzień teduglutylidu wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych niż dawka 0,1 mg/kg/dzień teduglutylidu, ze współczynnikiem ryzyka RR wynoszącym 1,68 (95% CI: 0,21; 13,39) dla oszacowania pośredniego. Szczegóły przedstawiono poniżej.



Rycina 4. Wykres *forest plot* dla wyników dotyczących bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane [Sabra 2024]

Tabela 12. Porównanie współczynników ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy różnymi dawkami teduglutylidu i grupą kontrolną [Sabra 2024]

Porównanie	Ciężkie zdarzenia niepożądane	
	Typ	RR (95% CI)
Porównanie z kontrolą		
Teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień	D	N/A
	ID	-
	N	-
Porównania różnych dawek teduglutylidu		
Teduglutyd 0,025 mg/kg vs 0,05 mg/kg/dzień	D	0,81 (0,56; 1,18)
	ID	2,30 (0,13; 40,30)
	N	0,83 (0,57; 1,20)
Teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień vs 0,1 mg/kg/dzień	D	1,08 (0,57; 2,06)
	ID	1,68 (0,21; 13,39)
	N	1,12 (0,61; 2,08)

Skróty: D – bezpośrednio (ang. direct); ID – pośrednio (ang. indirect); N – sieć (ang. network); N/A – niedostępne (ang. not available); RR – współczynnik ryzyka (ang. risk ratio).

Wnioski autorów

GLP-2 wykazały pozytywne efekty w zwiększaniu poziomu cytruliny w osoczu. Wydaje się, że GLP-2 są skuteczne w zmniejszaniu fosfatazy alkaicznej (ALP, ang. alkaline phosphatase) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT, ang. gamma-glutamyl transpeptidase), co wskazuje na poprawę krążenia jelitowo-wątrobowego i zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych oraz odzwierciedla zmniejszenie cholestazy wątrobowej (jednego ze spektrum klinicznego choroby wątroby związanej z niewydolnością jelit). Ponadto GLP-2 wykazały poprawę morfologii jelit, wchłaniania i pasażu jelitowego oraz związaną z tym poprawę składu ciała i nawodnienia. Łącznie GLP-2 wydają się być dobrze tolerowane i bezpieczne do stosowania w zespole krótkiego jelita.

7.4.2. Bioletto 2022

W przeglądzie zidentyfikowanych zostało łącznie 4 906 rekordów po początkowym etapie przeszukania literatury. Usunięcie duplikatów doprowadziło do ogólnej puli 435 badań. Dokładna weryfikacja tytułu lub streszczenia pozwoliła na wykluczenie 401 artykułów jako nieistotne lub niespełniające wstępnie określonych kryteriów włączenia lub wykluczenia. Pozostałe 34 badania zostały ocenione w ramach analizy pełnych tekstów, 10 z nich ostatecznie spełniło wszystkie kryteria włączenia do ostatecznej analizy, a 2 dodatkowe analizy post hoc zostały zastosowane do ekstrakcji danych, ponieważ zawierały dodatkowe i istotne informacje do oceny wyników.

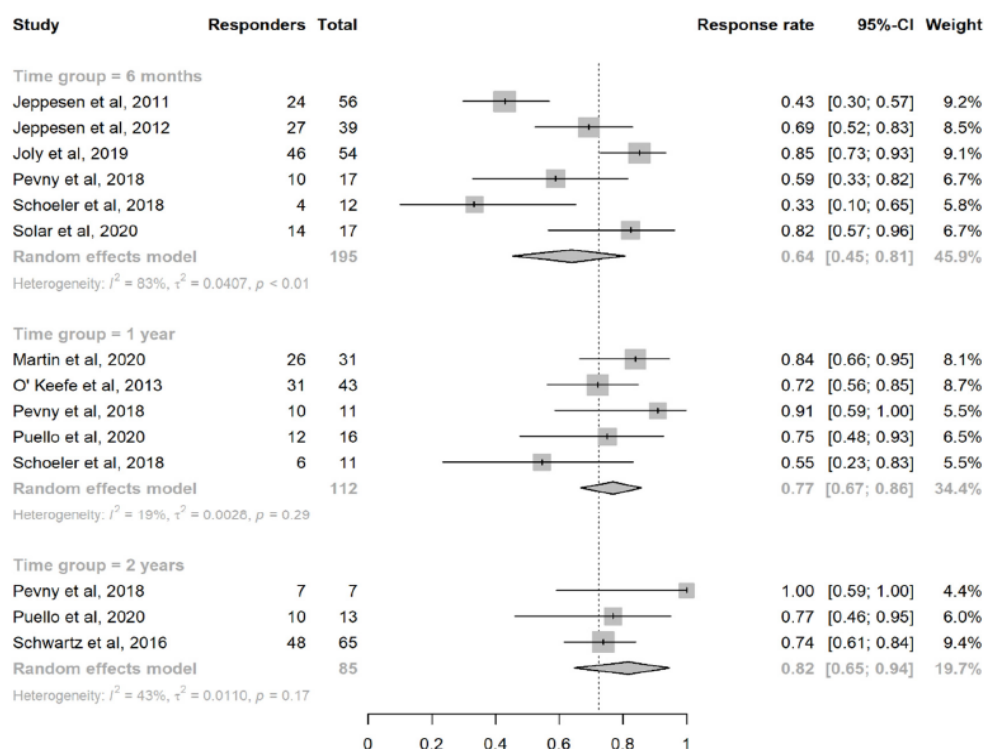
Z badań włączonych do przeglądu 2 badania były badaniami RCT, kontrolowanymi placebo i podwójnie zaślepienymi. Pozostałe 8 badań było badaniami obserwacyjnymi. Spośród nich 1 zostało zaprojektowane jako badanie RCT, ale randomizacja i zaślepienie przydziału leczenia przeprowadzono pomiędzy różnymi schematami dawkowania teduglutylu, a nie pomiędzy teduglutylem i placebo (dlatego w zakresie analiz niniejszego przeglądu badanie to umieszczono w grupie badań „obserwacyjnych”).

Ogółem ryzyko błędu systematycznego było umiarkowane do niskiego we wszystkich badaniach, przy czym najbardziej istotne obawy dotyczyły możliwych czynników zakłócających i błędu selekcji w niektórych z uwzględnionych badań obserwacyjnych. Nie stwierdzono istotnego błędu publikacji w teście Begg'a w odniesieniu do głównego pomiaru wyniku w żadnym z rozważanych punktów czasowych.

Dawka teduglutylu wynosiła 0,05 mg/kg/dzień w większości badań (z wyjątkiem 2 badań, w których zastosowano również dawkę 0,1 mg/kg/dzień). W kwestii rozważanych punktów czasowych, w których oceniono skuteczność leczenia teduglutylem, oba dostępne badania RCT oceniały punkty końcowe po 6 miesiącach leczenia, dodatkowe 4 badania obserwacyjne dostarczyły danych dotyczących skuteczności w powyższym punkcie czasowym. W 5 badaniach obserwacyjnych oceniono skuteczność teduglutylu po 1 roku leczenia, a 3 badania dostarczyły danych o skuteczności teduglutylu po 2 latach leczenia.

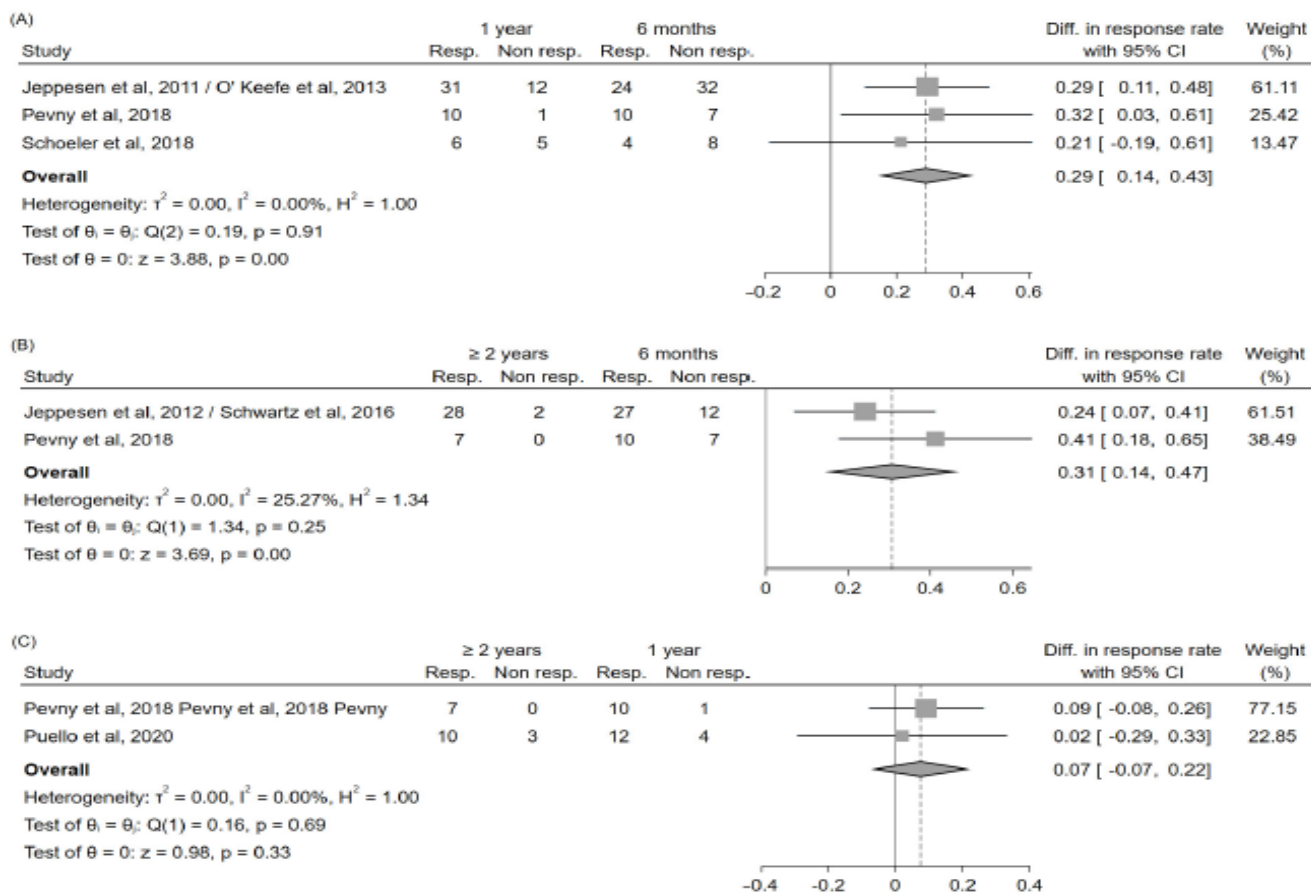
Skuteczność teduglutylu w osiąganiu redukcji wsparcia pozajelitowego – wskaźnik odpowiedzi

Biorąc pod uwagę 2 dostępne badania RCT, wskaźnik odpowiedzi był istotnie większy w grupie teduglutylu niż w grupie placebo o 36% (95% CI: 22%; 50%). Po połączeniu wyników skuteczności ramion leczenia badań RCT z wynikami badań obserwacyjnych, które oceniały główny punkt końcowy po 6 miesiącach, łączna ocena wskaźnika odpowiedzi wyniosła 64% (95% CI: 45%; 81%), bez istotnej różnicy między badaniami RCT i badaniami obserwacyjnymi ($p = 0,50$). Po 1 roku leczenia łączna ocena wskaźnika odpowiedzi wyniosła 77% (95% CI: 67%; 86%). Po 2 latach leczenia łączna ocena wskaźnika odpowiedzi wyniosła 82% (95% CI: 65%; 94%). Wszystkie z powyższych analiz powtórzono po wykluczeniu pacjentów leczonych według schematu dawkowania 0,1 mg/kg/dzień, gdzie zasadniczo potwierdzono ogólne wyniki. Szczegóły przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Wykres *forest plot* oszacowania wskaźnika odpowiedzi po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach [Bioletto 2022]

W celu szczegółowego zbadania możliwych różnic w skuteczności teduglutylidu w czasie, w niniejszym przeglądzie wybrano badania raportujące wskaźnik odpowiedzi w tej samej kohorcie pacjentów w różnych punktach czasowych i oceniono różnice dotyczące wskaźnika odpowiedzi w czasie. Istotny wzrost wskaźnika odpowiedzi zauważono między 6 miesiącem a 1 rokiem terapii o 29% (95% CI: 14%; +43%) oraz między 6 miesiącem a 2 rokiem terapii o 31% (95% CI: 14%; 47%). Nie odnotowano żadnych istotnych różnic między 1 rokiem a 2 rokiem terapii [7% (95% CI: -7%; 22%)], nawet jeśli nadal zauważalna była tendencja wzrostowa. Szczegóły przedstawiono poniżej.

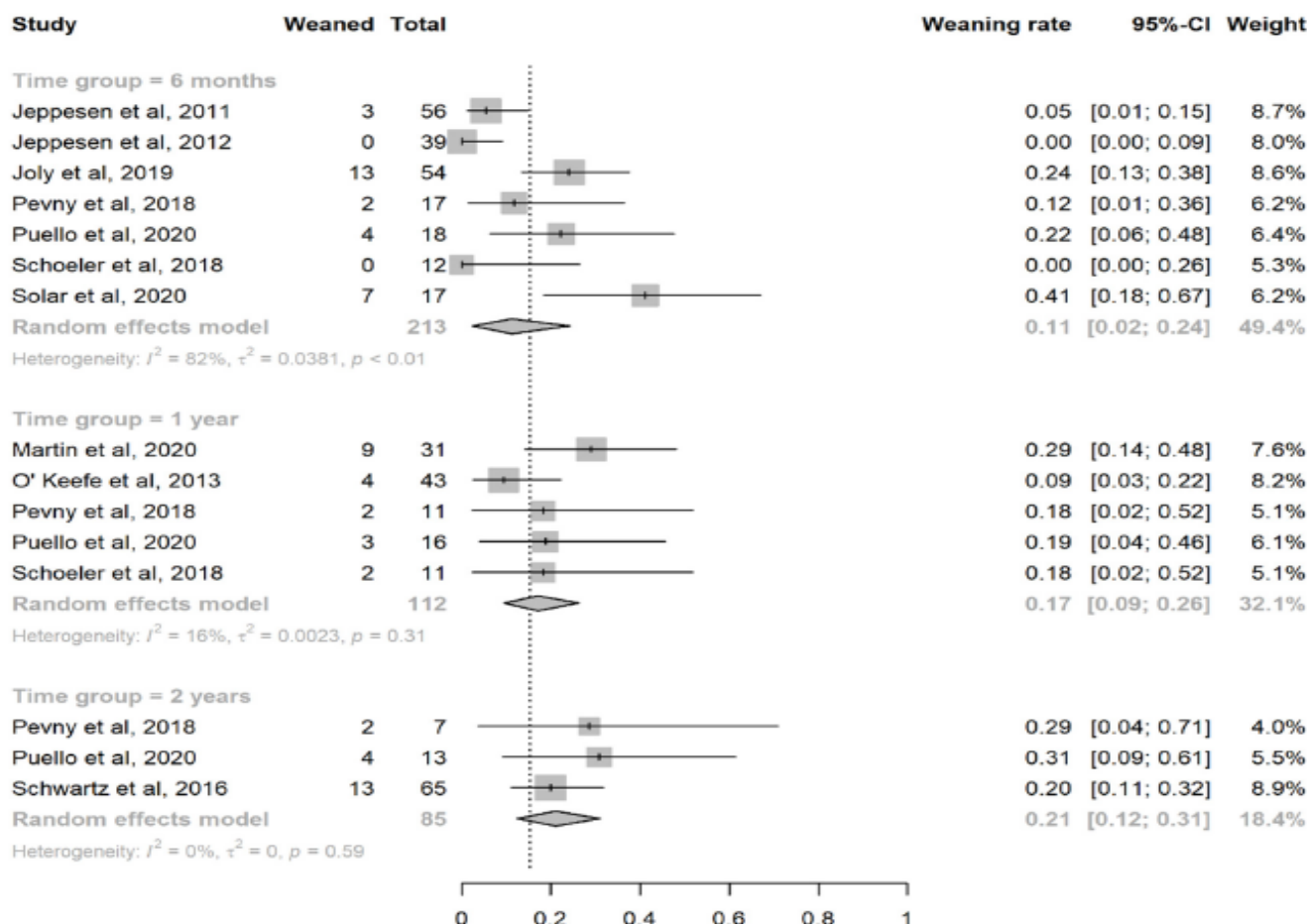


Skróty: A – 1 rok vs 6 miesięcy; B – 2 lata vs 6 miesięcy; C – 2 lata vs 1 rok; Diff – różnica (ang. difference); Non resp – osoby nieodpowiadające (ang. nonresponders); Resp – osoby odpowiadające (ang. responders).

Rysunek 6. Wykres forest plot oszacowania różnic odpowiedzi w czasie, ocenianych w badaniach raportujących dane w tej samej kohorcie pacjentów w różnych punktach czasowych [Bioletto 2022]

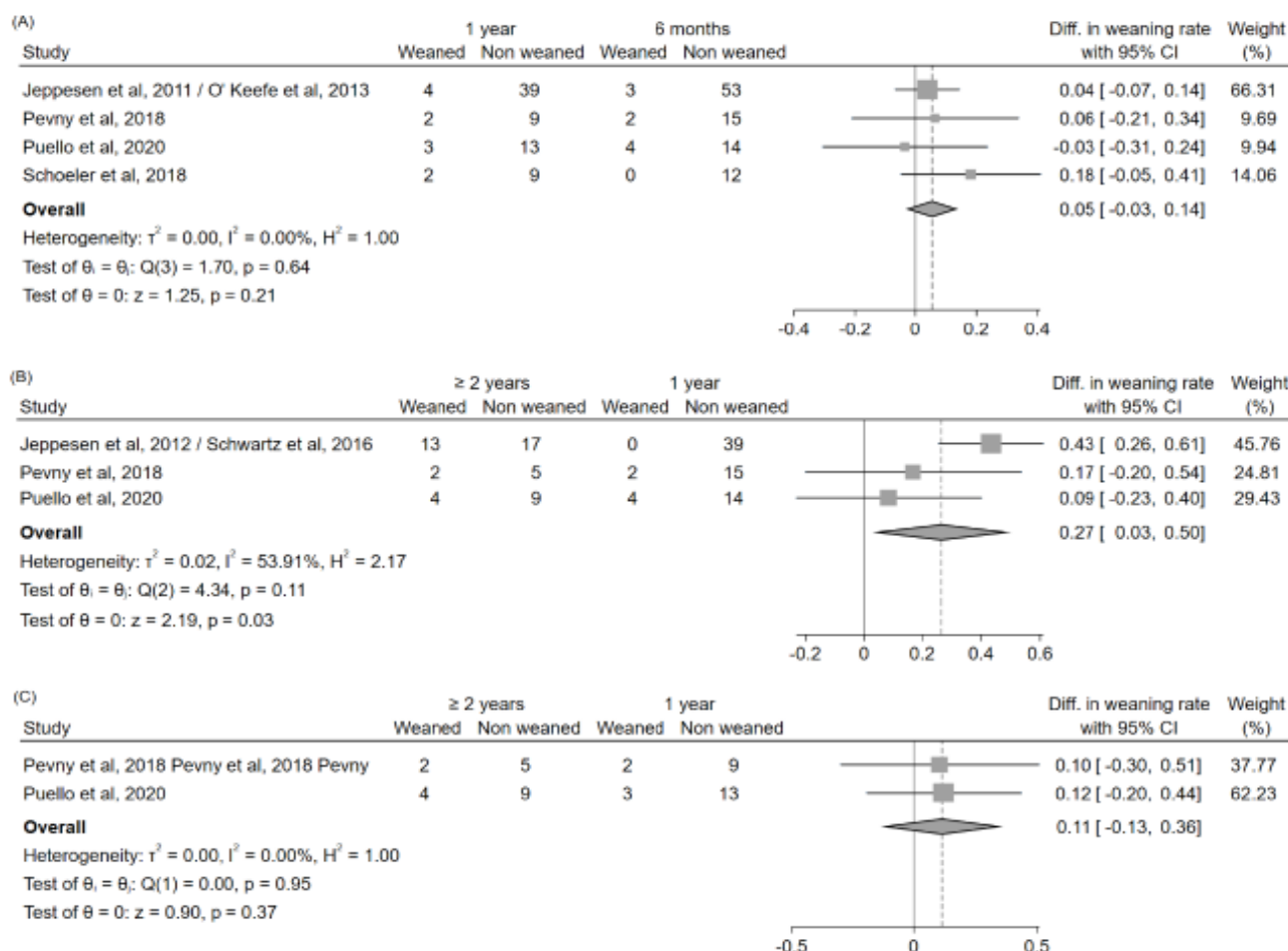
Skuteczność teduglutylidu w osiągnięciu niezależności wsparcia pozajelitowego – wskaźnik odstawienia

Wszystkie uwzględnione w przeglądzie badania oceniały również, w tych samych punktach czasowych co pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek pacjentów leczonych teduglutylidem, którzy mogli osiągnąć niezależność od wsparcia pozajelitowego. Połączone szacunki dla powyższego punktu końcowego wyniosły 11% (95% CI: 2%; 24%) po 6 miesiącach, 17% (95% CI: 9%; 26%) po 1 roku i 21% (95% CI: 12%; 31%) po ≥ 2 latach. Powyższe wyniki zostały potwierdzone również po wykluczeniu pacjentów leczonych według schematu dawkowania 0,1 mg/kg/dzień. Szczegóły przedstawiono poniżej.



Rysunek 7. Wykres forest plot oszacowania wskaźnika odstawienia po 6 miesiącach, 1 roku i ≥ 2 latach [Bioletto 2022]

W celu szczegółowego zbadania możliwych różnic w skuteczności teduglutylu w czasie, w niniejszym przeglądzie wybrano badania raportujące wskaźnik odstawienia w tej samej kohorcie pacjentów w różnych punktach czasowych i oceniono różnice dotyczące wskaźnika odstawienia w czasie. Istotny wzrost wskaźnika odstawienia zauważono między 6 miesiącami a ≥ 2 latami terapii o 27% (95% CI: 3%; 50%), głównie przez kohorty pacjentów analizowane w badaniach Jeppesen 2012 oraz Schwartz 2016. Nie odnotowano żadnych istotnych różnic między 6 miesiącami a 1 rokiem terapii [5% (95% CI: -3%; 14%)] lub między 1 rokiem a ≥ 2 latami terapii [11% (95% CI: -13%; 36%)], nawet jeśli nadal zauważalna była tendencja wzrostowa. Szczegóły przedstawiono poniżej.



Skróty: A – 1 rok vs 6 miesięcy; B – ≥ 2 lata vs 6 miesięcy; C – ≥ 2 lata vs 1 rok; Diff – różnica (ang. difference).

Rysunek 8. Wykres forest plot oszacowania różnic odstawienia w czasie, ocenianych w badaniach raportujących dane w tej samej kohorcie pacjentów w różnych punktach czasowych [Bioletto 2022]

Wnioski autorów

Przeprowadzona metaanaliza potwierdza skuteczność teduglutylu w redukcji wsparcia pozajelitowego i/lub odstawieniu leku u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita, przy czym korzyść wzrasta z czasem do co najmniej 1 roku od rozpoczęcia leczenia. Obecność okrężnicy w ciągłości była negatywnym czynnikiem predykcyjnym dla odpowiedzi, ale pozytywnym czynnikiem predykcyjnym dla odstawienia leku. Etiologia zespołu krótkiego jelita spowodowana chorobą Leśniowskiego-Crohna może być pozytywnym czynnikiem predykcyjnym zarówno dla odpowiedzi, jak i odstawienia leku, ale dostępne dane były niewystarczające, aby wyciągnąć ostateczne wnioski.

7.4.3. Gigola 2022

Czternaście badań spełniło kryteria włączenia i ostatecznie zostało uwzględnionych w naszym przeglądzie i obejmowało 248 pacjentów, z których 223 było leczonych teduglutydem. Czas trwania leczenia wynosił od 42 dni do 60 tygodni, przy medianie 45 tygodni (IQR: 36–52,5 tygodnia). Siedem badań było badaniami jednoośrodkowymi, a pięć wieloośrodkowymi. Dwa artykuły nie podawały kraju ani ośrodka badania. Dziewięć badań było prospektywnych, trzy były analizami retrospektywnymi, a dwa raportami przypadków.

Dziesięć badań określiło podstawową diagnozę, która doprowadziła do ZKJ-niewydolności jelit, z łączną liczbą 144 pacjentów, podczas gdy cztery badania nie wspomniały o głównej diagnozie. Najczęstszym rozpoznaniem była wytrzewienie (n = 44, 31%), następnie skręt jelita (n = 41, 28%), martwicze zapalenie jelit (n = 36, 25%) i atrezja jelit (n = 23, 16%).

Ogólne ryzyko błędu systematycznego jest uważane za niskie w siedmiu z czternastu badań, podczas gdy jest sklasyfikowane jako umiarkowane w siedmiu badaniach.

Długość jelita wahała się od minimum 0 cm do maksimum 175 cm. Długość jelita grubego została podana w 8 artykułach, głównie jako procent pozostałej długości jelita grubego, wahając się od 8% całkowitej długości do obecności całego jelita grubego.

Spośród 223 leczonych pacjentów 152 (61%) otrzymywało 0,05 mg/kg/d podskórnym teduglutyd, 38 (16%) otrzymywało 0,025 mg/kg/d, 8 (3%) otrzymywało 0,125 mg/kg/d, a 8 (3%) otrzymywało 0,20 mg/kg/d. U 17 pacjentów (7%) dawka nie została określona. Dwudziestu pięciu pacjentów (10%) znajdowało się w ramieniu Standard of Care (SOC) i nie otrzymywało teduglutylu.

Po leczeniu łącznie 36 pacjentów (16%) osiągnęło autonomię jelitową po medianie 24 tygodni leczenia (IQR: 24-48 tygodni), a 149 pacjentów (67%) wykazało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe pod względem objętości, kalorii lub godzin wlewu dziennie. Trzydziestu ośmiu pacjentów, u których zmniejszono zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe, znajdowało się w grupie 0,025 mg/kg/dzień, 105 w grupie 0,05 mg/kg/dzień, jeden pacjent w grupie 0,02 mg/kg/dzień, a u pięciu pacjentów dawka nie była znana.

W 7 badaniach pacjentów oceniano pod kątem zmian masy ciała lub wzrostu, przy czym w 6 przypadkach nastąpiło zwiększenie masy ciała, a w 5 wzrost. Jednak w jednym badaniu u pacjentów nie nastąpiła poprawa masy ciała ani wzrostu po leczeniu. Osiem z 14 badań oceniało zmiany w jakości stolca i wszystkie wykazały poprawę stolca pacjentów albo poprzez zmniejszenie liczby wypróżnień dziennie albo poprzez lepszą jakość stolca.

Siedem badań oceniało poziom cytruliny w osoczu, wykazując wyższy poziom w osoczu w porównaniu z wartością wyjściową.

Jedenaście badań zgłosiło działania niepożądane w trakcie leczenia: powikłania żołądkowo-jelitowe były najczęstszym zdarzeniem, z czego 87 przypadków zgłoszono u pacjentów leczonych i 10 u pacjentów nieleczonych. Inne powikłania (więcej niż dwa zdarzenia) to infekcje górnych dróg oddechowych, powikłania związane z centralnym dostępem żylnym, gorączka, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub trzustki, odwodnienie lub zaburzenia elektrolitowe lub siniaki w miejscu wstrzyknięcia. W jednym badaniu zgłoszono wzrost wzdęć brzucha, utratę apetytu i pogorszenie biegunki u jednego pacjenta po 2 tygodniach od przerwania leczenia z powodu nieoczekiwanych problemów z dostawą leku.

Wnioski autorów

Teduglutyd wydaje się bezpieczny i skuteczny w zmniejszaniu zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe i poprawianiu autonomii jelitowej w populacji pediatrycznej. Jednak potrzeba więcej badań, aby zrozumieć jego skuteczność w dłuższej perspektywie i po zaprzestaniu stosowania oraz możliwych powikłaniach.

7.4.4. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w AWA Revestive (OT.4351.35.2016)

7.4.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badań randomizowanych

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		TED	PLC	
Uzyskanie autonomii pokarmowej	Jeppesen 2011	2/35 (5,7 %)	0/16 (0 %)	2,36 (0,12;46,54)
	STEPS	0/43 (0 %)	0/43 (0 %)	NE
Odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL	STEPS	11/35 (31,4 %)	11/35 (31,4 %)	1 (0,5;2), p=1
Odpowiedź na leczenie w 20 tygodniu badania	Jeppesen 2011	16/35 (46 %)	1/16 (6 %)	7,31 (1,06;50,48), p=0,043
	STEPS	27/43 (63 %)	13/43 (30 %)	2,08 (1,25;3,46), p=0,005
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =3 %			2,58 (1,54;4,32), p<0,001
Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu badania	STEPS	30/39 (77 %)	18/39 (39 %)	1,67 (1,14;2,44), p=0,008
Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień	STEPS	21/39 (53,8 %)	9/39 (23,1 %)	2,33 (1,23;4,44), p=0,01

*NE-not estimable (niemożliwe do obliczenia)

W żadnym z badań nie wykazano istotnie statystycznej przewagi teduglutylu nad placebo w kontekście uzyskania autonomii pokarmowej oraz odpowiedzi na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL, specyficznego dla zespołu jelita krótkiego. Istotną statystycznie przewagę teduglutylu nad placebo wykazano w przypadku odpowiedzi na leczenie w 20 tygodniu badań, 24 tygodniu badania STEPS oraz w tymże badaniu w zmniejszeniu liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o co najmniej 1.

Tabela 14. Wyniki jakości życia wg kwestionariusza SBS-QoL

Punkt końcowy	Badanie	mediana, N		Różnica, p
		TED	PLC	
wynik ogółem (mediana)	STEPS	-5,9, 35	-1,7, 35	-4,2*; p = 0,2286
podskala 1 [#] (mediana)	STEPS	-6,1, 35	-1,5, 35	-4,6*; p = 0,3124
podskala 2 ^{##} (mediana)	STEPS	-2,1, 35	-1,4, 35	-0,7; p = 0,2620

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/osłabienia;

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

Żadna z różnic median zmian wyników poszczególnych części kwestionariusza SBS-QoL w badaniu STEPS nie była istotna statystycznie.

Ponadto w badaniu Jeppesen 2011 podano, że ogólne wyniki oceny jakości życia (mierzonej kwestionariuszem SF-36, EuroQol EQ-5D i IBDQ) wskazały brak znacznego efektu leczenia na parametry jakości życia. Wyników jednak nie zamieszczono w publikacji źródłowej.

Tabela 15. Wyniki dodatkowej analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	średnia (SD), N		Różnica (95% CI) [jednostka miary]
		TED	PLC	
	Jeppesen 2011	-2,5 (bd), 35	-0,9 (1,4), 16	-1,6 (-3,4;0,2), p=0,08
	STEPS	-4,4 (3,8), 43	-2,3 (2,7), 43	-2,1 (-3,49;-0,71), p=0,003

Punkt końcowy	Badanie	średnia (SD), N		Różnica (95% CI) [jednostka miary]
		TED	PLC	
Zmiana tygodniowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS I ² =bd			-1,91 (-3,01;-0,81), p=0,0007
Zmiana dobowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe	Jeppesen 2011	-354 (334), 35	-128 (202), 16	-226 (-403,34;-48,66), p=0,012
Zmiana doustnej podaży płynów w ciągu dnia	Jeppesen 2011	-20 (840), 35	-59 (793), 16	39 (-449,5;527,5), p=0,876
	STEPS	-26,5 (76,2), 43	227,3 (83,6), 43	-253,8 (-287,61; -219,99), p<0,001
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =27 %			-252,4 (-286,07;-218,62), p<0,0001
Zmiana dobowej diurezy	Jeppesen 2011	367 (485), 35	116 (bd), 16	251 (62,79;439,21), p<0,01*
	STEPS	151,35 (42,8), 43	32,3 (58,8), 43	119,05 (97,31;140,79), p<0,0001
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =bd			120,79 (99,19;142,38), p<0,0001
Zmiana skumulowanego wpływu objętości płynów (FCE)	Jeppesen 2011	bd, 35	-0,8 (6,2), 16	-816 ml/dzień (SD=982), p=0,03
	STEPS	-5,4 (6), 39	-1,1 (4,3), 39	-4,3 l/tydz. (-6,51;-2,09), p<0,0006
Zmiana podaży energii w żywieniu pozajelitowym	Jeppesen 2011	-912 (1333), 35	-243 (450), 16	-669 (-1342,07;4,07), p=0,0514
Zmiana masy ciała	Jeppesen 2011	1,2 (2,8), 27	0,2 (3,1), 16	1 (-0,8;2,8), p=0,277
	STEPS	1 (3,7), 43	-0,6 (2,8), 43	1,6 (0,21;2,99), p=0,0237
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =0 %			1,38 (0,28;2,48), p=0,014
Tłuszczowa masa ciała	Jeppesen 2011	-0,34 (2,38), 27	-0,63 (1,88), 14	0,29 (-1,15; 1,73), p = 0,6924
Beztłuszczowa masa ciała	Jeppesen 2011	0,82 (2,17), 27	-0,52 (1,18), 14	1,34 (0,11; 2,57), p = 0,0321
Całkowita zawartość mineralna kości	Jeppesen 2011	0,009 (0,048), 27	-0,016 (0,05), 15	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,1110
Zmiana stężenia cytruliny w surowicy	Jeppesen 2011	10,9 (11,3), 26	1,9 (5,0), 16	9 (3,12;14,88), p=0,0027
	STEPS	20,6 (17,5), 43	0,7 (6,3), 43	19,9 (14,34;25,46), p<0,001
	Metaanaliza (Random Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =86 %			14,49 (3,81;25,18), p=0,008**

*obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie wartości p podanej w badaniu

** obliczenia własne Agencji, według autorów AKL: 14,38 (3,70; 25,06), p = 0,0083

Wykazano istotną statystycznie przewagę teduglutylidu nad placebo w kontekście zmiany tygodniowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe, zmiany doustnej podaży płynów w ciągu dnia oraz zmiany masy ciała w badaniu STEPS oraz w metaanalizie badań Jeppesen 2011 i STEPS, zmiany dobowego zapotrzebowania na żywnie pozajelitowe oraz beztłuszczowej masy ciała w badaniu Jeppesen 2011 oraz w zmianie skumulowanego wpływu objętości płynów (FCE), zmianie dobowej diurezy i zmiany stężenia cytruliny w badaniach Jeppesen 2011 oraz STEPS, jak również w metaanalizie tych badań w dwóch ostatnich punktach.

Wyniki faz przedłużonych badań randomizowanych

Tabela 16. 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 (%)
O'Keefe 2013 ³ **	Chorzy kończący badanie Jeppesen 2011 i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	17 [§] (68%)
	PBO/TED ^{§§}	6	7 mies.	7 mies.	5 (83%)
	Chorzy kończący wydłużoną fazę O'Keefe 2013				
TED/TED	20	7 mies.	12 mies.	17 (85%) [*]	

STEPS-2 [£]	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej STEPS-2 (Schwartz 2013 [£])				
	TED/TED	34	12 mies. [£]	≥ 12 mies.	30 (88%) [^]
	PBO/TED	34	12 mies. [£]	12 mies.	16 (47%) [^]
	NT/TED	6	12 mies. [£]	12 mies.	4 (67%) [^]
	łącznie	74	12 mies. [£]	≥ 12 mies.	50 (68%)
	Populacja ogółem (Schwartz 2016)				
	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%)
	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%) [^]	

* obliczenia wnioskodawcy 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 wnioskodawcę;

[£] 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 odciążenia danych: 31 maja 2012 r.;

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

^{##} 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.

W fazie wydłużonej O'Keefe 2013 odpowiedź na leczenie raportowano u 68 % pacjentów leczonych wcześniej teduglutylem i u 83 % leczonych wcześniej placebo wśród tych, którzy ukończyli badanie Jeppesen 2011 i otrzymali co najmniej 1 dawkę w fazie wydłużonej. Wśród kończących fazę wydłużoną odpowiedź raportowano u 85 % pacjentów.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową w trakcie leczenia teduglutylem 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 Jeppesen 2011 i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	3 [€] (12%) [^]
STEPS-2 [£]	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej STEPS-2 (Schwartz 2013[£])				
	łącznie	88	12 mies. [#]	≥ 12 mies.	12 ^{##} (14%)
	Chorzy kończący wydłużoną fazę STEPS-2 (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 wyniósł u nich 25, 2 i 6,5 lat;

[&] plakat dostarczony przez wnioskodawcę;

[#] data odciążenia 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 wnioskodawcę;

†† 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).

W fazie wydłużonej O'Keefe 2013 u 12 % raportowano autonomię pokarmową. W badaniu STEPS-2 33 % chorych, którzy wcześniej otrzymywali teduglutyd, 7 %, którzy otrzymywało placebo oraz 17 %, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia.

7.4.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badań randomizowanych

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem w badaniach randomizowanych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		TED	PLC	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Jeppesen 2011	33/35 (94,3 %)	15/16 (93,8 %)	1,01 (0,87;1,17), p=0,941
	STEPS	35/42 (83,3 %)	34/43 (79,1 %)	1,05 (0,86;1,29), p=0,615
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =0 %			1,04 (0,9;1,19), p=0,624
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Jeppesen 2011	13/35 (37,1 %)	5/16 (31,3 %)	1,19 (0,51;2,77), p=0,689
	STEPS	15/42 (35,7 %)	12/43 (27,9 %)	1,05 (0,68;2,4), p=0,442
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =0 %			1,25 (0,75;2,06), p=0,392
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	Jeppesen 2011	6/35 (17,1 %)	1/16 (6,3 %)	2,74 (0,36;20,94), p=0,331
	STEPS	2/42 (4,8 %)	3/43 (7,0 %)	0,68 (0,12;3,88), p=0,667
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =10 %			1,33 (0,38;4,68), p=0,652
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	Jeppesen 2011	6/35 (17,1 %)	1/16 (6,3 %)	2,74 (0,36;20,94), p=0,331
Zastoinowa niewydolność serca	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Rozdęcie brzuszne	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Zaparcie	Jeppesen 2011	2/35 (5,7 %)	0/35 (0 %)	5,3 (0,25;114,47), p=0,288
Krwawienie z hemoroidów	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Astenia	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Wzrost poziomu leku	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Wzrost poziomu leków	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Śpiączka	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Zaburzenia smaku	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Hipersomnia	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Ból brzucha	STEPS	13/42 (31,0%)	10/43 (23,3%)	1,33 (0,66; 2,70), p = 0,4276
Nudności	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
	STEPS	12/42 (28,6%)	8/43 (18,6%)	1,54 (0,70; 3,37), p = 0,2854
Zdarzenia niepożądane związane ze stomią	STEPS	10/42 (23,8%)	3/43 (7,0%)	3,41 (1,01; 11,54), p = 0,0483
Wzdęcie brzucha	STEPS	9/42 (21,4%)	1/43 (2,3%)	9,21 (1,22; 69,58), p = 0,0313
Zakażenia związane z wkłuciem centralnym	STEPS	7/42 (16,7%)	7/43 (16,3%)	1,02 (0,39; 2,67), p = 0,9616
Obrzęki obwodowe	STEPS	7/42 (16,7%)	2/43 (4,7%)	3,58 (0,79; 16,27), p = 0,0982
Zakażenia dróg moczowych	STEPS	6/42 (14,3%)	4/43 (9,3%)	1,54 (0,47; 5,06), p = 0,4804
Wzdęcie brzucha	STEPS	5/42 (11,9%)	3/43 (7,0%)	1,71 (0,44; 6,69), p = 0,4435
Wymioty	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
	STEPS	5/42 (11,9%)	4/43 (9,3%)	1,28 (0,37; 4,44), p = 0,6976
Zmęczenie	STEPS	4/42 (9,5%)	3/43 (7,0%)	1,37 (0,32; 5,73), p = 0,6709
Gorączka	STEPS	4/42 (9,5%)	4/43 (9,3%)	1,02 (0,27; 3,83), p = 0,9721

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		TED	PLC	
Biegunka	STEPS	3/42 (7,1%)	5/43 (11,6%)	0,61 (0,16; 2,41), p = 0,4847
Wzrost masy ciała	STEPS	3/42 (7,1%)	3/43 (7,0%)	1,02 (0,22; 4,79), p = 0,9762
Duszność	STEPS	3/42 (7,1%)	0/43 (0,0%)	7,16 (0,38; 134,58), p = 0,1883
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	STEPS	3/42 (7,1%)	0/43 (0,0%)	7,16 (0,38; 134,58), p = 0,1883

W analizie bezpieczeństwa istotna statystycznie różnica występowała na niekorzyść teduglutylu w porównaniu z placebo w przypadku dwóch punktów końcowych: AE związanych ze stomią oraz wzdęcie brzucha. Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano różnic znamiennej statystycznie.

Wyniki faz przedłużonych badań randomizowanych

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylu (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	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	0/25 (0%)*
	STEPS-2 (Schwartz 2016)	96 tyg.	≤ 120 tyg.	3/88 (3%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu STEPS-2 raportowano 3 zgony, a w Jeppesen 2011 żadnego.

Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylu 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	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	23/25 (92%)
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	84/88 (95%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	bd.^
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	56/88 (64%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs związane z leczeniem	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	1/25 (4%)*
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	9/88 (10%)**
Zakończenie leczenia z powodu AEs	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	1/25 (4%)*
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	16/88 (18%)*
Zakończenie leczenia	STEPS-2 (Schwartz 2016)	96 tyg.	≤ 120 tyg.	23/88 (26%)*#

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy podali jedynie, że SAEs odnotowano u 27/52 (52%) chorych przyjmujących teduglutylu 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 obu badaniach występowanie AE w trakcie leczenia odnotowywano u przeszło 90 % pacjentów.

Tabela 21. 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%)
		zakażenie dróg moczowych	5/25 (20%)
Urazy, zatrucia, powikłania zabiegów medycznych	7/25 (28%)	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%)
		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.

W 52-tygodniowej obserwacji w badaniu Jeppesen 2011 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 92 % pacjentów. Do najczęstszych należały: zakażenia i infekcje pasożytnicze (84 %), zaburzenia układu pokarmowego (68 %) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (52 %).

Tabela 22. 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 ≥ 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%)
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).

W trakcie obserwacji trwającej maksymalnie 120 tygodni w badaniu STEPS/STEPS-2 do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha (34 %), sepsa odcewnikowa (28 %), epizody spadku masy ciała (25 %).

Tabela 23. 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%)
Zaburzenia układu pokarmowego	9/88 (10%)	nieżyt żołądka i jelit	2/88 (2%)
		choroba Crohna	2/88 (2%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujących u ≥ 2 pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
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 badaniu STEPS/STEPS-2 w trakcie obserwacji trwającej maksymalnie 120 tygodni najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i infekcje pasożytnicze (39 %).

Tabela 24. 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 nieznannej 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.

Jeden z trzech przypadków nowotworzenia w badaniu STEPS-2 został uznany za powiązany z leczeniem teduglutydem.

Tabela 25. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem; 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).

W badaniu STEPS-3 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia u wszystkich pacjentów, jednakże za związane z leczeniem zostało ono uznane u 21,4 %. Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia raportowano u 35,7 % pacjentów, jednakże nie zostały one uznane za związane z leczeniem. Nie raportowano zakończenia leczenia bądź zgonu z powodu AE.

7.5. Dodatkowe informacje

7.5.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Revestive

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zostały zebrane w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących teduglutylidu z udziałem 109 pacjentów z SBS, otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę i 0,10 mg/kg mc./dobę przez okres do 24 tygodni. U około 52% pacjentów leczonych teduglutylidem wystąpiły działania niepożądane (w porównaniu z 36% pacjentów, którym podawano placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból brzucha i wzdęcia (45%), zakażenia układu oddechowego (28%) (w tym zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych), nudności (26%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból głowy (16%) i wymioty (14%). 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 teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę w okresie do 30 miesięcy

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających peptydy, stosowanie produktu Revestive może prawdopodobnie powodować pojawienie się przeciwciał. W oparciu o połączone dane z dwóch badań przeprowadzonych u osób dorosłych z SBS (6-miesięczne, randomizowane, kontrolowane badanie z wykorzystaniem placebo, z otwartym, 24-miesięcznym rozszerzeniem), pojawienie się przeciwciał przeciw teduglutylidowi u osób, które otrzymywały teduglutyd podskórnie w dawce 0,05 mg/kg mc. raz na dobę, wystąpiło u 3% osób (2/60) w miesiącu 3., 17% (13/77) w miesiącu 6., 24% (16/67) w miesiącu 12., 33% (11/33) w miesiącu 24. oraz u 48% (14/29) w miesiącu 30. W badaniu fazy 3 z udziałem pacjentów z SBS, którzy otrzymywali teduglutyd przez okres ≥ 2 lat, u 28% pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciw białkom *E. coli* (pozostałości białek komórek, w których wytworzone zostało białko). 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 26% pacjentów z SBS leczonych teduglutylidem, w porównaniu do 5% pacjentów otrzymujących placebo. Reakcje te obejmowały krwiak w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz krwotok w miejscu wstrzyknięcia (...). W większości przypadków reakcje miały charakter umiarkowany i w żadnym przypadku nie doprowadziły do zaprzestania podawania produktu leczniczego.

Białko C-reaktywne

W trakcie siedmiu pierwszych dni leczenia teduglutylidem obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego o około 25 mg/l, które stale zmniejszało się w trakcie podawania kolejnych wstrzyknięć. Po 24 tygodniach leczenia teduglutylidem wykazano u pacjentów niewielkie ogólne zwiększenie stężenia 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 długoterminowego leczenia teduglutylidem w okresie do 30 miesięcy.

Dzieci i młodzież

W dwóch zakończonych badaniach klinicznych uczestniczyło 87 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 do 17 lat), którym podawano teduglutyd przez okres do 6 miesięcy. U żadnego z pacjentów zdarzenie niepożądane nie spowodowało przerwania uczestnictwa w badaniu. Ogólnie profil bezpieczeństwa teduglutylidu (w tym rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oraz immunogenność) u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) był podobny jak u osób dorosłych.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w trzech zakończonych badaniach klinicznych z udziałem dzieci (w wieku od 4. do <12. miesiąca wieku skorygowanego) był zgodny z profilem obserwowanym w poprzednich badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, i nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania długoterminowego u dzieci i młodzieży. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 4. miesiąca.

7.5.2. Informacje dotyczące skuteczności na podstawie ChPL Revestive

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy

Przedstawione dane dotyczące skuteczności pochodzą z 1 głównego badania z grupą kontrolną i 1 głównego badania bez grupy kontrolnej trwających 28 tygodni oraz 2 badań kontynuacyjnych obejmujących maksymalnie 9 cykli (każdy cykl trwał 24 tygodnie) leczenia teduglutydem. Badania te obejmowały niemowlęta w wieku skorygowanym od 4 do <12 miesięcy: 10 niemowląt (2 niemowlęta w wieku od 4 do <6 miesięcy, 8 niemowląt w wieku od 6 do <12 miesięcy) w badaniu kontrolowanym (5 w grupie leczonej teduglutydem i 5 w grupie otrzymującej standardowe leczenie), 2 niemowląt w badaniu bez grupy kontrolnej (oba niemowlęta otrzymywały leczenie). W głównym badaniu z grupą kontrolną 6 z 10 niemowląt ukończyło badanie i kontynuowało udział w badaniu kontynuacyjnym (5 leczonych i 1 nieleczone). W głównym badaniu bez grupy kontrolnej 2 niemowlęta ukończyły badanie i kontynuowały udział w drugim badaniu kontynuacyjnym (oba niemowlęta otrzymywały leczenie). Niemowlęta w tych badaniach były leczone teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę. Pomimo ograniczonej liczebności próby zarówno w badaniach głównych, jak i w kontynuacyjnych, zaobserwowano klinicznie znaczące, ilościowe zmniejszenie potrzeby żywienia pozajelitowego.

Główne badanie z grupą kontrolną

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

Żaden z uczestników nie uzyskał autonomii jelitowej, tj. całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego, ani w trakcie badań głównych, ani w trakcie badań kontynuacyjnych.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

W głównym badaniu z grupą kontrolną, na podstawie danych z dzienniczków pacjenta, u 3 (60,0%) uczestników włączonych do grupy TED i 1 (20,0%) uczestnika w grupie otrzymującej standardowe leczenie wykazano zmniejszenie objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej (w przypadku 2 uczestników w grupie otrzymującej standardowe leczenie brakowało danych). W grupie TED średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg mc./dobę (-24,8%). W grupie otrzymującej standardowe leczenie średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg mc./dobę (-16,8%).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych pozajelitowo

W głównym badaniu z grupą kontrolną, na podstawie danych z dzienniczków pacjenta, średnia procentowa zmiana podaży kalorii podawanych pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-27,0 \pm 29,47\%$ w przypadku pacjentów w grupie TED oraz $-13,7 \pm 21,87\%$ w przypadku pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Skrócenie czasu trwania infuzji

W głównym badaniu z grupą kontrolną, w grupie TED, na podstawie danych z dzienniczków pacjenta, średnia zmiana czasu trwania infuzji w ramach żywienia pozajelitowego na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-3,1 \pm 3,31$ godziny/dobę (-28,9%) i $-1,9 \pm 2,01$ dnia/tydzień (-28,5%). W grupie otrzymującej standardowe leczenie, na podstawie danych z dzienniczków pacjenta, zmiana czasu trwania infuzji w ramach żywienia pozajelitowego na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-0,3 \pm 0,63$ godziny/dobę (-1,9%) i nie zaobserwowano żadnej zmiany w liczbie dni stosowania żywienia pozajelitowego na tydzień.

Główne badanie bez grupy kontrolnej

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

U żadnego z niemowląt biorących udział w badaniu nie odstawiono żywienia pozajelitowego.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

Spośród 2 niemowląt, które zostały włączone do badania i je ukończyły, u 1 odnotowano $\geq 20\%$ zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego w trakcie leczenia teduglutydem. Średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg mc./dobę (-26,7%).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych pozajelitowo

U niemowląt średnia zmiana podaży kalorii z pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg mc./dobę (-25,7%).

Skrócenie czasu trwania infuzji

U wspomnianych 2 niemowląt nie odnotowano żadnej zmiany w liczbie godzin stosowania żywienia pozajelitowego na dobę podczas badania.

Dzieci i młodzież od 1. do 17. roku życia

Przedstawione dane dotyczące skuteczności pochodzą z 2 badań z grupą kontrolną z udziałem pacjentów pediatrycznych, trwających do 24 tygodni. Badania te obejmowały 101 pacjentów w następujących grupach wiekowych: 5 pacjentów w wieku od 1 roku do 2 lat, 56 pacjentów w wieku od 2 do <6 lat, 32 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat, 7 pacjentów w wieku od 12 do <17 lat oraz 1 pacjent w wieku od 17 do <18 lat. Pomimo ograniczonej liczebności próby, która nie pozwalała na znaczące porównanie statystyczne, we wszystkich grupach wiekowych zaobserwowano klinicznie znaczące, ilościowe zmniejszenie potrzeby żywienia pozajelitowego.

W ramach 12 tygodniowego, badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby oceniano stosowanie teduglutylidu u 42 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 14 lat, z SBS, zależnych od żywienia pozajelitowego. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności teduglutylidu, w porównaniu do standardowego leczenia. Przez 12 tygodni badano stosowanie trzech (3) dawek teduglutylidu: 0,0125 mg/kg mc. na dobę (n=8), 0,025 mg/kg mc. na dobę (n=14), oraz 0,05 mg/kg mc. na dobę (n=15). Pięciu (5) uczestników włączono do kohorty otrzymującej standardowe leczenie.

Całkowita odstawienie żywienia pozajelitowego

W przypadku trzech uczestników badania (3/15, 20%) otrzymujących zalecaną dawkę teduglutylidu, do 12. tygodnia całkowicie zrezygnowano z żywienia pozajelitowego. Po 4-tygodniowym okresie wypłukiwania leku, dwóch spośród wymienionych pacjentów powróciło do żywienia pozajelitowego.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

Średnia wartość zmiany objętości żywienia pozajelitowego w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła -2,57 ($\pm 3,56$) l/tydzień, co odpowiada zmniejszeniu objętości średnio o -39,11% ($\pm 40,79$), w porównaniu do 0,43 ($\pm 0,75$) l/tydzień, co odpowiada zwiększeniu objętości o 7,38% ($\pm 12,76$) w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie. W 16. tygodniu (4 tygodnie od zakończenia leczenia) zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego było wciąż wyraźnie widoczne, lecz mniejsze niż w 12. tygodniu, gdy uczestnicy wciąż otrzymywali teduglutyd (zmniejszenie objętości średnio o -31,80% ($\pm 39,26$), w porównaniu do wzrostu o 3,92% ($\pm 16,62$) w grupie otrzymującej standardowe leczenie).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych z żywnością pozajelitową

W 12. tygodniu średnia zmiana w ilości zużytych kalorii podawanych pozajelitowo, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła -35,11% ($\pm 53,04$). Zmiana w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła odpowiednio 4,31% ($\pm 5,36$). W 16. tygodniu zużycie kalorii podawanych pozajelitowo nadal spadało, ze zmianą w stosunku do początku badania wynoszącą średnio -39,15% ($\pm 39,08$), w porównaniu do -0,87% ($\pm 9,25$) w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie.

Przypadki zwiększenia objętości żywienia dojelitowego i ilości kalorii podawanych dojelitowo

Na podstawie danych dotyczących zleconego leczenia, średnia zmiana objętości żywienia dojelitowego w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, wynosiła 25,82% ($\pm 41,59$), w porównaniu do 53,65% ($\pm 57,01$) w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie. Odpowiedni wzrost ilości kalorii podawanych dojelitowo wynosił 58,80% ($\pm 64,20$) w porównaniu z 57,02% ($\pm 55,25$) w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie.

Skrócenie czasu trwania infuzji

Średnia zmiana liczby dni/tydzień stosowania żywienia pozajelitowego, w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła -1,36 ($\pm 2,37$) dni/tydzień, co odpowiada zmianie o -24,49% ($\pm 42,46$). W kohorcie otrzymującej standardowe leczenie nie zaobserwowano zmiany w stosunku do początku badania. U czterech uczestników (26,7%) otrzymujących zalecaną dawkę teduglutylidu dodatkowo zyskano co najmniej trzy dni bez stosowania żywienia pozajelitowego.

W 12. tygodniu, na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów, uzyskano zmniejszenie ilości godzin na dobę w porównaniu do początku badania średnio o 35,55% ($\pm 35,23$), co odpowiada zmniejszeniu ilości godzin/dobę przeznaczonych na żywienie pozajelitowe o -4,18 ($\pm 4,08$), podczas gdy u pacjentów z kohorty otrzymującej standardowe leczenie, w tym samym punkcie czasowym obserwowano jedynie minimalne zmiany tego parametru.

Przeprowadzono dodatkowe 24-tygodniowe, randomizowane wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby obejmujące 59 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 17 lat zależnych od żywienia pozajelitowego. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania/tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności teduglutylidu. Badano dwie dawki teduglutylidu: 0,025 mg/kg mc./dobę (n=24) i 0,05 mg/kg mc./dobę (n=26); 9 uczestników włączono do grupy otrzymującej standardowe leczenie. W czasie randomizacji stosowano stratyfikację w oparciu o wiek we wszystkich grupach dawkowania. Poniższe wyniki odnoszą się do populacji ITT otrzymującej zalecaną dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę.

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

Trzech (3) uczestników badania z grupy pediatrycznej, otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc. osiągnęło dodatkowy punkt końcowy w postaci uzyskania autonomii jelitowej do 24. tygodnia.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

W oparciu o dane z dzienniczków pacjenta, 18 (69,2%) uczestników w grupie otrzymującej dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego/płynów dożylnych o $\geq 20\%$ w momencie zakończenia leczenia w porównaniu z początkiem badania. W grupie otrzymującej standardowe leczenie ten punkt końcowy osiągnął 1 (11,1%) uczestnik.

Średnia zmiana objętości żywienia pozajelitowego w 24. tygodniu w porównaniu do początku

badania, określona na podstawie danych z dzienniczków pacjenta, wynosiła -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg mc./dobę, co odpowiada -41,57% ($\pm 28,90$); średnia zmiana w grupie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg mc./dobę, co odpowiada -10,21% ($\pm 13,59$).

Skrócenie czasu trwania infuzji

W 24. tygodniu obserwowano skrócenie czasu infuzji wynoszące -3,03 ($\pm 3,84$) godzin/dobę w grupie otrzymującej dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę, co odpowiada zmianie procentowej o -26,09% ($\pm 36,14$). Zmiana w porównaniu do początku badania w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła -0,21 ($\pm 0,69$) godziny/dobę (-1,75% [$\pm 5,89$]). Średnia zmiana liczby dni/tydzień stosowania żywienia pozajelitowego w 24. tygodniu w porównaniu do początku badania, określona na podstawie danych z dzienniczków pacjenta, wynosiła -1,34 ($\pm 2,24$) dni/tydzień, co odpowiada zmianie procentowej o -21,33% ($\pm 34,09$). Nie zaobserwowano zmniejszenia liczby dni podawania żywienia pozajelitowego/płynów dożylnych na tydzień w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Dorośli

Teduglutyd badano u 17 pacjentów z SBS przydzielonych do pięciu grup terapeutycznych stosujących dawki 0,03, 0,10 lub 0,15 mg/kg mc. teduglutylidu raz na dobę, lub 0,05 lub 0,075 mg/kg mc. dwa razy na dobę w 21-dniowym, otwartym, wieloośrodkowym, mającym na celu ustalenie dawki badaniu klinicznym. Leczenie spowodowało zwiększenie żołądkowo-jelitowego wchłaniania płynów o około 750-1 000 ml/dobę z równoczesną poprawą wchłaniania makroładników odżywczych i elektrolitów; zmniejszenie ilości płynów i makroskładników odżywczych wydalanych przez sztuczną przetokę lub z kałem oraz zwiększenie kluczowych: strukturalnej i funkcjonalnej adaptacji nabłonka jelita. Zmiany strukturalne miały charakter przejściowy i powróciły do wartości wyjściowych w ciągu trzech tygodni po zaprzestaniu leczenia.

W głównym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III u pacjentów z SBS, którzy wymagali leczenia pozajelitowego, 43 pacjentów zrandomizowano do leczenia teduglutylidem w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a 43 otrzymywało placebo przez okres do 24 tygodni.

Odsetek pacjentów otrzymujących teduglutyd, u których wystąpiła redukcja żywienia pozajelitowego w zakresie od 20% do 100% w 20 i 24 tygodniu był statystycznie znacząco różny od grupy otrzymującej placebo (27 z 43 pacjentów, 62,8% w porównaniu do 13 z 43 pacjentów, 30,2%, $p=0,002$). Leczenie teduglutylidem spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o 4,4 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 12,9 litra) w porównaniu do 2,3 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 13,2 litra) w grupie otrzymującej placebo w 24. tygodniu. Dwudziestu jeden (21) pacjentów otrzymujących teduglutyd (48,8%) w porównaniu do 9 otrzymujących placebo (20,9%) uzyskało co najmniej jeden dzień zmniejszenia w podawaniu żywienia pozajelitowego ($p=0,008$).

Dziewięćdziesiąt siedem procent (97%) pacjentów (37 z 39 otrzymujących teduglutyd), którzy zakończyli kontrolowane placebo badanie wybrano do kontynuacji leczenia w przedłużonym badaniu długoterminowym, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali 0,05 mg/kg mc. teduglutylidu na dobę przez kolejne 2 lata. W sumie do tego badania przedłużonego włączono 88 pacjentów, w tym 39 pacjentów otrzymujących placebo i 12 pacjentów włączonych, ale niezrandomizowanych w poprzednim badaniu; 65 z 88 pacjentów ukończyło badanie przedłużone. We wszystkich grupach, w których podawano teduglutyd, utrzymana została podwyższona odpowiedź na leczenie w okresie do 2,5 lat przejawiająca się zmniejszeniem objętości żywienia pozajelitowego,

uzyskaniem dodatkowych dni w tygodniu niewymagających podawania żywienia pozajelitowego i rezygnacją z żywienia pozajelitowego.

Trzydziestu (30) z 43 pacjentów leczonych teduglutydem, którzy przeszli do badania przedłużonego z badania głównego, poddano 30-miesięcznej kuracji. Spośród nich 28 (93%) uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. U 21 z 22 (96%) pacjentów uczestniczących w badaniu głównym, którzy ukończyli badanie przedłużone, utrzymała się odpowiedź na teduglutyd po dodatkowych 2 latach ciągłego leczenia.

Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego (n=30) wynosiło 7,55 l/tydzień (obniżenie o 65,6% względem poziomu wyjściowego). Dziesięciu (10) uczestników zaprzestało korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem przez 30 miesięcy. Podtrzymywano leczenie teduglutydem nawet w wypadku osób, które nie wymagały już żywienia pozajelitowego. Tych 10 uczestników wymagało dodatkowego żywienia pozajelitowego w okresie od 1,2 roku do 15,5 lat, zaś w okresie przed leczeniem teduglutydem w objętości od 3,5 l/tydzień do 13,4 l/tydzień. Spośród 30 pacjentów, którzy ukończyli badanie, u 21 (70%), 18 (60%) 18 (60%) pacjentów uzyskano zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego odpowiednio o 1, 2 lub 3 dni w tygodniu.

Z 39 uczestników, którym podawano placebo, 29 ukończyło 24-miesięczne leczenie teduglutydem. Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego wynosiło 3,11 l/tydzień (dodatkowe obniżenie o 28,3%). Szesnastu (16, 55,2%) z 29 uczestników, którzy ukończyli badanie, uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. Na końcu badania 14 (48,3%), 7 (24,1%) i 5 (17,2%) pacjentów uzyskało zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego o odpowiednio 1, 2 lub 3 dni w tygodniu. Dwóch (2) uczestników zaprzestało korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem.

Z 12 uczestników, którzy nie zostali zrandomizowani do badania głównego, 6 ukończyło 24-miesięczne leczenie teduglutydem. Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego wynosiło 4,0 l/tydzień (obniżenie o 39,4% względem poziomu wyjściowego – początku badania przedłużonego), zaś 4 z 6 uczestników, którzy je ukończyli (66,7%), uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. Na końcu badania 3 (50%), 2 (33%) i 2 (33%) uczestników uzyskało zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego o odpowiednio, 1, 2 lub 3 dni w tygodniu. Jeden pacjent zaprzestał korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem.

W kolejnym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III u pacjentów z SBS, którzy wymagali żywienia pozajelitowego, pacjenci otrzymywali dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę (n=35), dawkę 0,10 mg/kg mc./dobę (n=32) teduglutylu lub placebo (n=16) przez okres do 24 tygodni.

Pierwszorzędowa analiza skuteczności nie wykazała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą teduglutyd w dawce 0,10 mg/kg mc./dobę i grupą otrzymującą placebo, podczas gdy odsetek badanych otrzymujących rekomendowaną dawkę teduglutylu 0,05 mg/kg mc./dobę osiągających co najmniej 20% obniżenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w tygodniu 20. i 24. był statystycznie istotny w stosunku do placebo (46% versus 6,3%, p <0,01). Leczenie teduglutydem spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o 2,5 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 9,6 litra) w porównaniu z 0,9 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 10,7 litra) w grupie placebo w 24 tygodniu.

Leczenie teduglutydem pobudzało rozrost nabłonka chłonnego poprzez znaczące zwiększenie wysokości kosmków w jelicie cienkim.

Sześćdziesięciu pięciu (65) pacjentów z SBS włączono do obserwacyjnego badania przedłużonego maksymalnie o kolejne 28 tygodni. Pacjenci otrzymujący teduglutyd stosowali swoją dotychczasową dawkę również w fazie przedłużonej, podczas gdy pacjenci otrzymujący placebo zostali randomizowani do aktywnego leczenia dawką 0,05 lub 0,10 mg/kg mc./dobę.

U 75% pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 20% zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w tygodniach 20 i 24 we wstępnym badaniu uzyskano podtrzymanie odpowiedzi na teduglutyd w okresie do jednego roku ciągłego leczenia.

Średnie zmniejszenie objętości tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wynosiło 4,9 litra/tydzień (52% zmniejszenie wobec podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia) po jednym roku ciągłego leczenia teduglutydem.

Dwóch (2) pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę teduglutylu zaprzestało żywienia pozajelitowego do 24 tygodnia. Kolejny pacjent w badaniu obserwacyjnym zaprzestał żywienia pozajelitowego.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ dla produktu leczniczego Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w wyżej wymienionym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Na podstawie danych NFZ można wskazać, iż koszt żywienia pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych wynosi 230,00 PLN za osobodzień (83 950 PLN w skali roku), natomiast koszt żywienia pozajelitowego dzieci w warunkach domowych wynosi 402,00 PLN (146 730 PLN w skali roku)⁷.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W Zleceniu MZ wskazano, iż cena produktu leczniczego Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg wynosi 66 020,44 PLN za opakowanie po 28 ampułek. Jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży leku w aptece (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą ze strony internetowej <https://www.kronansapotek.se/Revestive/p/463088/> z 23 października 2024 r.).

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców zaktualizowano wyniki BIA Wnioskodawcy przedstawiono w AWA Revestive (OT.4351.35.2016) oraz przedstawiono warianty symulacji rocznych kosztów terapii teduglutydem.

Aktualizacja wyników BIA Revestive (OT.4351.35.2016)

W ramach aktualizacji wyników uwzględniono wskazaną w Zleceniu MZ cenę produktu leczniczego Revestive oraz dokonano korekty kosztu żywienia pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych. Liczebność populacji docelowej (pacjentów dorosłych) przedstawiono w rozdziale „3.2 Liczebność populacji”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zaktualizowane wyniki BIA Revestive Wnioskodawcy – p. NFZ

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz aktualny [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
I rok			
Razem	26 967 118	3 830 899	23 136 220
Teduglutyd	23 252 607	0	23 252 607
II rok			
Razem	19 700 887	3 843 194	15 857 694
Teduglutyd	16 331 916	0 zł	16 331 916
III rok			
Razem	10 203 688	4 114 257	6 089 431
Teduglutyd	7 007 283	0 zł	7 007 283
IV rok			
Razem	5 450 033	4 230 045	1 219 988
Teduglutyd	2 163 112	0 zł	2 163 112

Zgodnie ze zaktualizowanym modelem BIA Wnioskodawcy koszt wprowadzania finansowania teduglutydju u dorosłych wyniesie 23,1 mln PLN; 15,9 mln PLN; 6,1 mln PLN i 1,2 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Symulacja kosztów terapii teduglutydem

Roczny koszt leczenia dzieci określono przy założeniu, iż masa ciała pacjenta wynosi powyżej 20 kg (zgodnie z ChPL Revestive dla pacjentów o masie ciała < 20 kg dostępny jest produkt o mocy 1,25 mg na fiolkę).

⁷ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682023dsoz.7649.html> [dostęp: 19.12.2024 r.]

Założono, iż pacjent waży 25 kg (należy wskazać, iż mediana masy ciała w badaniu Carter 2017 obejmującym pacjentów w wieku 1-17 lat nie przekraczała 17,4 kg w poszczególnych ramionach⁸).

Dla pacjentów dorosłych przyjęto masę ciała na poziomie 62,40 kg (za wynikami badania STEPS-2 – zgodnie z założeniami Wnioskodawcy przedstawionymi w AWA Revestive). Przedstawiono wariant z oszacowaniem kosztu wyłącznie zużytego leku oraz kosztu całej fiolki leku⁹.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Parametr	Wartość
Koszt teduglutylidu na rok na 1 pacjenta pediatrycznego; m.c. 25 kg; koszt wyłącznie zużytego leku	206,55 tys. PLN
Koszt teduglutylidu na rok na 1 pacjenta dorosły; m.c. 62,4 kg; koszt wyłącznie zużytego leku	550,80 tys. PLN
Koszt teduglutylidu na rok na 1 pacjenta dorosły; m.c. 62,4 kg; koszt całej fiolki leku	860,62 tys. PLN

Roczny koszt leczenia pacjent pediatrycznego oszacowano na 206,55 tys. PLN w skali roku, natomiast koszt leczenia pacjenta dorosłego na poziomie 550,80 tys. PLN w skali roku (wyniki obejmują wyłącznie koszt zużytej substancji czynnej). Koszt leczenia jednego pacjenta dorosłego, bez wykorzystania części leku pozostającej w fiolce po rekonstytucji, wynosi 860,62 tys. PLN.

Dyskusja i ograniczenia

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie średniego czasu trwania terapii za pomocą leku teduglutylidu. Zgodnie z ChPL Revestive wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Istnieje prawdopodobieństwo, iż będzie dochodziło do kumulowania się pacjentów. Nie określono również potencjalnej liczby pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do terapii. W szacowaniu rocznego kosztu terapii założono także, iż pacjenci nie przerywają terapii, co rzutuje na przeszacowanie kosztów terapii.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27855998/> [dostęp: 19.12.2024 r.]

⁹ Za ChPL Revestive:

„Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez okres 3 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy użyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że zastosowana metoda rekonstytucji zapobiega skażeniu mikrobiologicznemu.

Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. W normalnych warunkach, czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstytucja produktu odbyła się w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.”

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.10.2024 r., znak PLD.45340.2026.2024.3.AB (data wpłynięcia do AOTMiT: 24.10.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.). Cena produktu leczniczego Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg wynosi 66 020,44 PLN za opakowanie po 28 ampulek. Jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży leku w aptece (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą ze strony internetowej <https://www.kronansapotek.se/Revestive/p/463088/> z 23 października 2024 r.). Dla produktu leczniczego Revestive, teduglutidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w wyżej wymienionym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Problem zdrowotny

Zespół krótkiego jelita (ZKJ) to stan kliniczny związany z pozostawieniem jelita cienkiego o długości <200 cm u osoby dorosłej (<25% długości jelita cienkiego u dzieci; pomiar od zgięcia dwunastniczo–czczego; dotyczy jelita w ciągłości przewodu pokarmowego [bez ślepej pętli]). Jest najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności jelit (NJ). Ze względu na zmiany adaptacyjne (dochodzi do nich w ciągu 1–2 lat po resekcji) minimalna długość jelita cienkiego umożliwiająca utrzymanie przy życiu zależy od stanu i zdolności wchłaniania pozostałych odcinków przewodu pokarmowego, czyli od typu ZKJ:

- 1) ≥ 100 cm jelita czczego – w typie I (jejunostomia końcowa – wyłączone całe jelito grube; powoduje tzw. zespół jejunostomii końcowej);
- 2) >75 cm jelita czczego – w typie II (jelito czcze zespolone z poprzeczną);
- 3) szansa na odzyskanie autonomii pokarmowej po kilku latach żywienia pozajelitowego nawet przy 30 cm jelita czczego – w typie III (wycięta wyłącznie część jelita cienkiego i odtworzona jego ciągłość).

Wchłanianie niektórych substancji pozostaje trwale upośledzone, np. witaminy B₁₂ i kwasów żółciowych w przypadku utraty końcowej części jelita krętego.

Przyczyną ZKJ jest rozległa resekcja, np. z powodu martwicy jelita (pochodzenia naczyniowego [zator, zakrzep tętnicy lub żyły krezkowej górnej] lub na skutek zadzierzgnięcia), urazu, powikłań pooperacyjnych, choroby Leśniowskiego i Crohna, rodzinnej polipowatości.

Z różnym nasileniem występują: biegunka, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, kwasica, niedożywienie, niedobory magnezu, wapnia i fosforanów, witamin A, D, E (rzadko K), B1, B12, kwasu foliowego, pierwiastków śladowych (cynku, seleniu, miedzi). W tzw. zespole jejunostomii końcowej występuje szczególnie nasilona utrata wody i elektrolitów – tym większa, im więcej chory pije (nasila się wydzielanie wody do światła przewodu pokarmowego); konieczne wstrzymanie lub bardzo znaczne ograniczenie doustnego przyjmowania płynów i nawadnianie wyłącznie dożylnie.

W dłuższym czasie rozwijają się różne powikłania: kamica pęcherzyka żółciowego, kamica nerkowa, niewydolność wątroby związana z NJ, metaboliczna choroba kości, przednerkowa niewydolność nerek.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Włączono 2 dokumenty wytycznych: europejskie (ESPEN 2023) oraz amerykańskie (AGA 2022) dot. leczenia dorosłych pacjentów.

W odnalezionych dokumentach zaleca się stosowanie teduglutylidu u pacjentów z ZKJ i niewydolnością jelita. Wskazuje się, aby teduglutyd był stosowany wyłącznie po zoptymalizowaniu diety i zastosowaniu konwencjonalnych metod leczenia ZKJ u starannie wybranych pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych wytycznych, danych NFZ oraz Obwieszczenie MZ za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymującą obejmującą żywienie pozajelitowe oraz środki farmakologiczne stosowane w celu kontroli objawów choroby.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy prace:

- **Sabra 2024**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo peptydu glukagonopodobnego 2 u pacjentów z zespołem krótkiego jelita: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa;
- **Bioletto 2022**, w którym oceniano skuteczność teduglutylu w redukcji żywienia pozajelitowego u pacjentów z zespołem krótkiego jelita: przegląd systematyczny i metaanaliza;
- **Gigola 2022**, w którym oceniano zastosowanie teduglutylu u dzieci z niewydolnością jelit: przegląd systematyczny.

Sabra 2024

Autorzy przeglądu systematycznego zidentyfikowali 1 914 publikacji. Pierwsza faza przesiewowa ujawniła 169 badań, które kwalifikowały się do dalszej oceny. Finalnie uwzględniono 23 badania z udziałem 843 pacjentów.

GLP-2 wykazały pozytywne efekty w zwiększaniu poziomu cytruliny w osoczu. Wydaje się, że GLP-2 są skuteczne w zmniejszaniu fosfatazy alkaicznej (ALP, ang. alkaline phosphatase) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT, ang. gamma-glutamyl transpeptidase), co wskazuje na poprawę krążenia jelitowo-wątrobowego i zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych oraz odzwierciedla zmniejszenie cholestazy wątrobowej (jednego ze spektrum klinicznego choroby wątroby związanej z niewydolnością jelit). Ponadto GLP-2 wykazały poprawę morfologii jelit, wchłaniania i pasażu jelitowego oraz związaną z tym poprawę składu ciała i nawodnienia.

Bioletto 2022

W przeglądzie zidentyfikowanych zostało łącznie 4 906 rekordów po początkowym etapie przeszukania literatury. Usunięcie duplikatów doprowadziło do ogólnej puli 435 badań. Dokładna weryfikacja tytułu lub streszczenia pozwoliła na wykluczenie 401 artykułów jako nieistotne lub niespełniające wstępnie określonych kryteriów włączenia lub wykluczenia. Pozostałe 34 badania zostały ocenione w ramach analizy pełnych tekstów, 10 z nich ostatecznie spełniło wszystkie kryteria włączenia do ostatecznej analizy, a 2 dodatkowe analizy post hoc zostały zastosowane do ekstrakcji danych, ponieważ zawierały dodatkowe i istotne informacje do oceny wyników.

Biorąc pod uwagę 2 dostępne badania RCT, wskaźnik odpowiedzi był istotnie większy w grupie teduglutylu niż w grupie placebo o 36% (95% CI: 22%; 50%). Po połączeniu wyników skuteczności ramion leczenia badań RCT z wynikami badań obserwacyjnych, które oceniały główny punkt końcowy po 6 miesiącach, łączna ocena wskaźnika odpowiedzi wyniosła 64% (95% CI: 45%; 81%), bez istotnej różnicy między badaniami RCT i badaniami obserwacyjnymi ($p = 0,50$). Po 1 roku leczenia łączna ocena wskaźnika odpowiedzi wyniosła 77% (95% CI: 67%; 86%). Po 2 latach leczenia łączna ocena wskaźnika odpowiedzi wyniosła 82% (95% CI: 65%; 94%).

Wszystkie uwzględnione w przeglądzie badania oceniały również, w tych samych punktach czasowych co pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek pacjentów leczonych teduglutylem, którzy mogli osiągnąć niezależność od wsparcia pozajelitowego. Połączone szacunki dla powyższego punktu końcowego wyniosły 11% (95% CI: 2%; 24%) po 6 miesiącach, 17% (95% CI: 9%; 26%) po 1 roku i 21% (95% CI: 12%; 31%) po ≥ 2 latach.

Gigola 2022

Czternaście badań spełniło kryteria włączenia i ostatecznie zostało uwzględnionych w naszym przeglądzie i obejmowało 248 pacjentów, z których 223 było leczonych teduglutylem. Czas trwania leczenia wynosił od 42 dni do 60 tygodni, przy medianie 45 tygodni (IQR: 36–52,5 tygodnia). Siedem badań było badaniami jednoośrodkowymi, a pięć wieloośrodkowymi. Dwa artykuły nie podawały kraju ani ośrodka badania. Dziewięć badań było prospektywnych, trzy były analizami retrospektywnymi, a dwa raportami przypadków.

Po leczeniu łącznie 36 pacjentów (16%) osiągnęło autonomię jelitową po medianie 24 tygodni leczenia (IQR: 24-48 tygodni), a 149 pacjentów (67%) wykazało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe pod względem objętości, kalorii lub godzin wlewu dziennie. Trzydziestu ośmiu pacjentów, u których zmniejszono zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe, znajdowało się w grupie 0,025 mg/kg/dzień, 105 w grupie 0,05 mg/kg/dzień, jeden pacjent w grupie 0,02 mg/kg/dzień, a u pięciu pacjentów dawka nie była znana.

W 7 badaniach pacjentów oceniano pod kątem zmian masy ciała lub wzrostu, przy czym w 6 przypadkach nastąpiło zwiększenie masy ciała, a w 5 wzrost. Jednak w jednym badaniu u pacjentów nie nastąpiła poprawa masy ciała ani wzrostu po leczeniu. Osiem z 14 badań oceniało zmiany w jakości stolca i wszystkie wykazały poprawę stolca pacjentów albo poprzez zmniejszenie liczby wypróżnień dziennie albo poprzez lepszą jakość stolca.

Siedem badań oceniało poziom cytruliny w osoczu, wykazując wyższy poziom w osoczu w porównaniu z wartością wyjściową.

Jedenaście badań zgłosiło działania niepożądane w trakcie leczenia: powikłania żołądkowo-jelitowe były najczęstszym zdarzeniem, z czego 87 przypadków zgłoszono u pacjentów leczonych i 10 u pacjentów nieleczonych. Inne powikłania (więcej niż dwa zdarzenia) to infekcje górnych dróg oddechowych, powikłania związane z centralnym dostępem żylnym, gorączka, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub trzustki, odwodnienie lub zaburzenia elektrolitowe lub siniaki w miejscu wstrzyknięcia. W jednym badaniu zgłoszono wzrost wzdęć brzucha, utratę apetytu i pogorszenie biegunki u jednego pacjenta po 2 tygodniach od przerwania leczenia z powodu nieoczekiwanych problemów z dostawą leku.

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa na podstawie ChPL Revestive:

Działania niepożądane zostały zebrane w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących teduglutylidu z udziałem 109 pacjentów z SBS, otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę i 0,10 mg/kg mc./dobę przez okres do 24 tygodni. U około 52% pacjentów leczonych teduglutylidem wystąpiły działania niepożądane (w porównaniu z 36% pacjentów, którym podawano placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból brzucha i wzdęcia (45%), zakażenia układu oddechowego (28%) (w tym zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych), nudności (26%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból głowy (16%) i wymioty (14%). 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 teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę w okresie do 30 miesięcy

Rekomendacje refundacyjne

Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych z AWA Revestive (OT.4351.35.2016)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 1 z ograniczeniem i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status sierocy leku, korzyść z jego stosowania, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości i danych długookresowych, brak alternatywnych terapii. Ponadto w rekomendacji pozytywnej, warunkowej ograniczono leczoną populację (zgodnie z tą włączaną do badań klinicznych) oraz zaproponowano m.in. obniżenie ceny produktu Revestive. Rekomendacje negatywne wydano z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów wydanych przez 6 organizacji.

Szkocki SMC ocenił pozytywnie Revestive w leczeniu pacjentów w wieku 1 roku i starszych oraz dorosłych po uwzględnieniu przyjętych ustaleń cenowych, podobnie jak angielski NICE. Kanadyjski agencja CADTH również oceniła pozytywnie Revestive u pacjentów powyżej 1 roku życia, przy czym obok warunku cenowego, uwzględniono również kryteria dot. populacji docelowej. Irlandzki NCPE wstępnie wydał negatywną rekomendację, jednak HSE zatwierdziła finansowanie leku po poufnych negocjacjach cenowych.

Australijski PBAC po dwóch pierwotnych negatywnych rekomendacjach, wydał pozytywną rekomendację w zawężonej względem wskazania rejestracyjnego populacji.

We Francji HAS wydał pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania leku w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (przy czym dla populacji pacjentów od 4 do 12 miesięcy z zespołem krótkiego jelita wydano negatywną rekomendację – wskazano, iż korzyści medyczne nie są wystarczające).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców zaktualizowano wyniki BIA Wnioskodawcy przedstawiono w AWA Revestive (OT.4351.35.2016) oraz przedstawiono warianty symulacji rocznych kosztów terapii teduglutylidem.

Zgodnie ze zaktualizowanym modelem BIA Wnioskodawcy koszt wprowadzania finansowania teduglutylidu u dorosłych wyniesie 23,1 mln PLN; 15,9 mln PLN; 6,1 mln PLN i 1,2 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Roczny koszt leczenia pacjent pediatrycznego oszacowano na 206,55 tys. PLN w skali roku, natomiast koszt leczenia pacjenta dorosłego na poziomie 550,80 tys. PLN w skali roku (wyniki obejmują wyłącznie koszt zużytej

substancji czynnej). Koszt leczenia jednego pacjenta dorosłego, bez wykorzystania części leku pozostającej w fiolce po rekonstytucji, wynosi 860,62 tys. PLN.

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie średniego czasu trwania terapii za pomocą leku teduglutylidu. Zgodnie z ChPL Revestive wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Istnieje prawdopodobieństwo, iż będzie dochodziło do kumulowania się pacjentów. Nie określono również potencjalnej liczby pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do terapii. W szacowaniu rocznego kosztu terapii założono także, iż pacjenci nie przerywają terapii, co rzutuje na przeszacowanie kosztów terapii.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bioletto 2022** Bioletto F, D'Eusebio C, Merlo FD, Aimasso U, Ossola M, Pellegrini M, Ponzo V, Chiarotto A, De Francesco A, Ghigo E, Bo S. Efficacy of Teduglutide for Parenteral Support Reduction in Patients with Short Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb 14;14(4):796.
- Gigola 2022** Gigola F, Cianci MC, Cirocchi R, Ranucci MC, Del Riccio M, Coletta R, Morabito A. Use of Teduglutide in Children With Intestinal Failure: A Systematic Review. *Front Nutr*. 2022 Jun 14;9:866518.
- Sabra 2024** Sabra HK, Remeih GS, Kereet IM, Hamad M, Ahmed YA, Jahangir K, Bakr MA, Alagelli FA, Sherif H, Elsaid M. Efficacy and safety of glucagon-like peptide 2 in patients with short bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2024 Jul;28(7):1194-1205.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AGA 2022** Iyer K, DiBaise JK, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Short Bowel Syndrome: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;20(10):2185-2194.e2. <https://www.cghjournal.org/action/showPdf?pii=S1542-3565%2822%2900561-4> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- CADTH 2019** Canada's Drug Agency. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Version: 1.0. Publication Date: November 2019. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0606%20Revestive%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%202021%2C%202019_For%20posting.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]
- ESPEN 2023** Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, Joly F, Jonkers C, Krznarić Ž, Lal S, Lamprecht G, Lichota M, Mundi MS, Schneider SM, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Wheatley C, Weimann A. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults - Update 2023. *Clin Nutr*. 2023 Oct;42(10):1940-2021. https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_guideline_on_chronic_intestinal_failure_in_adults.pdf [dostęp: 18.12.2024 r.]
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. REVESTIVE (teduglutide), synthetic GLP-2 analogue. March 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/revestive_summary_ct15797.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]
- HAS 2024** Haute Autorité de Santé. REVESTIVE 1,25 et 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Extension d'indication. Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20634_REVESTIVE_Nourrisson_PIC_EI_AvisDef_CT20634.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]
- HAS 2024a** Haute Autorité de Santé. REVESTIVE 1,25 et 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable Réévaluation Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20819_REVESTIVE_Enfant_PIC_REEV_AvisDef_CT20819.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]
- HAS 2024b** Haute Autorité de Santé. REVESTIVE 1,25 et 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable Réévaluation Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20818_REVESTIVE_Adulte_PIC_REEV_AvisDef_CT20818.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Teduglutide for treating short bowel syndrome. Technology appraisal guidance. Published: 30 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta804/resources/teduglutide-for-treating-short-bowel-syndrome-pdf-82613249888965> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- PBAC 2017** Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. TEDUGLUTIDE, Lyophilised powder 5mg, water for injection 0.5mL, Revestive, Shire Australia Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/teduglutide-psd-november-2017.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- PBAC 2018** Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. TEDUGLUTIDE, Lyophilised powder 5 mg, water for injection 0.5 mL, Revestive, Shire Australia Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/teduglutide-psd-july-2018.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- PBAC 2019** Public Summary Document – March 2019 PBAC Meeting. TEDUGLUTIDE, Powder for injection 5 mg, Revestive, Shire Australia Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/teduglutide-psd-march-2019.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium. teduglutide 5mg and 1.25mg vials of powder and solvent for solution for injection (Revestive®) SMC No 1139/16. Published 9 April 2018. <https://scottishmedicines.org.uk/media/3273/teduglutide-revestive-final-jan-2018-revised-060318-for-website.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. teduglutide 5mg vial of powder and solvent for solution for injection (Revestive®). SMC2225. Published 10 February 2020. <https://scottishmedicines.org.uk/media/5063/decision-explained-teduglutide-revestive.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]

Pozostałe publikacje

- AWA Revestive (OT.4351.35.2016)** Wniosek o objęcie refundacją leku Revestive (teduglutyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.35.2016. Data ukończenia: 13 stycznia 2017 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/202AWA/202_AWA_OT_4351_35_Revestive.pdf [dostęp: 17.12.2024 r.]

- ChPL Revestive** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revestive. Ostatnia aktualizacja: 21.08.2024 r.
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/revestive-epar-product-information_pl.pdf
[dostęp: 16.12.2024 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Short Bowel Syndrome"[Mesh]	3 475
2	Short Bowel Syndrome[All Fields]	6 486
3	Bowel Syndrome, Short[All Fields]	6 486
4	Bowel Syndromes, Short[All Fields]	6 556
5	Short Bowel Syndromes[All Fields]	6 556
6	Syndrome, Short Bowel[All Fields]	6 486
7	Syndromes, Short Bowel[All Fields]	6 556
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	6 556
9	"teduglutide"[Supplementary Concept]	197
10	teduglutide[All Fields]	310
11	(Gly2)GLP-2[All Fields]	324
12	Gly(2)-GLP-2[All Fields]	323
13	Revestive[All Fields]	17
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	335
15	#8 AND #14	251
16	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 822 117
17	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	994 787
18	#15 AND #16	62
19	#15 AND #17	24
20	#18 OR #19	78

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp short bowel syndrome/	8 038
2	short bowel syndrome.ab,kw,ti.	6 574
3	bowel syndrome, short.ab,kw,ti.	3
4	bowel syndromes, short.ab,kw,ti.	0
5	short bowel syndromes.ab,kw,ti.	28
6	syndrome, short bowel.ab,kw,ti.	8
7	syndromes, short bowel.ab,kw,ti.	1
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 208
9	exp teduglutide/	888
10	teduglutide.ab,kw,ti.	657
11	(Gly2)GLP-2.ab,kw,ti.	0
12	Gly(2)-GLP-2.ab,kw,ti.	0
13	Revestive.ab,kw,ti.	26
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	925
15	#8 AND #14	705
16	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or "clinical trial, phase iii" or "clinical trial, phase iv" or "controlled clinical trial" or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	1 802 263
17	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psycit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1 022 863
18	#15 AND #16	190
19	#15 AND #17	41
20	#18 OR #19	215

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 09.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Short Bowel Syndrome] explode all trees	144
2	Short Bowel Syndrome	1 224
3	Bowel Syndrome, Short	1 224
4	Bowel Syndromes, Short	107
5	Short Bowel Syndromes	107
6	Syndrome, Short Bowel	1 224
7	Syndromes, Short Bowel	107
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 240
9	teduglutide	0
10	teduglutide	115

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	(Gly2)GLP-2	201
12	Gly(2)-GLP-2	0
13	Revestive	6
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	285
15	#8 AND #14	121