

## DOCUMENTO DE CONSENSO: TEDUGLUTIDA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE INTESTINO CORTO.

---

Octubre de 2018

## Autoría: Grupo de trabajo para documento de consenso de Teduglutida

---

### Por orden alfabético:

**José Joaquín Alfaro Martínez.** FEA S. Endocrinología y Nutrición. Gerencia de Atención Integrada de Albacete- Hospital Universitario de Albacete

**Visitación Álvarez de Frutos.** FEA S. Endocrinología y Nutrición. Gerencia de Atención Integrada de Guadalajara. Hospital Gral Universitario de Guadalajara

**Bárbara Cánovas Gailemín.** FEA S. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud de Toledo

**Carmen Encinas Barrios.** J. Área de Farmacia. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria

**M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes.** FEA S. Farmacia. Gerencia de Atención Integrada Alcázar de San Juan. Hospital La Mancha Centro. Asesora Área de Farmacia. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria.

**Álvaro García Manzanares Vázquez de Agredos.** FEA S. Endocrinología y Nutrición. Gerencia de Atención Integrada Alcázar de San Juan. Hospital La Mancha Centro.

**Abel González González .** FEA S. Endocrinología y Nutrición. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real. Hospital Universitario de Ciudad Real

**David Martín Iglesias.** FEA S. Endocrinología y Nutrición. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca. Hospital Virgen de la Luz.

**Juan Pablo Pérez Veiga.** J. S. Atención Farmacéutica. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria

**Sergio Plata Paniagua.** FEA. S. Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Albacete- Hospital Universitario de Albacete

**Miguel Ángel Valero González.** FEA Servicio de Endocrinología y Nutrición. Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Hospital Nuestra Señora del Prado.

El **objetivo** del presente documento es revisar la **evidencia** disponible sobre beneficios y riesgos que aporta el **medicamento huérfano de alto coste** Teduglutida con el fin de fundamentar **recomendaciones** que puedan ser útiles para hacer la mejor terapia posible basada en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia.

Este documento de consenso está asociado a un ***Programa de Registro de Resultados en Salud para extracción de datos de la práctica real y soporte a la decisión farmacoterapéutica***, a través de Formulario de Teduglutida, disponible en la aplicación Mambrino XXI.

En el diseño del formulario han participado:

**Ana Isabel Martín García.** Oficina de Proyectos TI. Área de Tecnologías de la Información

**Javier García Muñoz.** Jefe de Proyecto. Área de Tecnologías de la Información.

**Luis Morell Baladrón.** Director Sistema de Información. Área de Tecnologías de la Información. Dir. Gerencia SESCAM.

## 1.- INTRODUCCION. AUTORIZACIÓN, CONDICIONES DE DISPENSACIÓN, COSTE Y DOSIS

Teduglutida (Revestive®) tuvo opinión positiva del Comité de Evaluación de medicamentos de Uso Humano (CHMP) el 22 de junio de 2012 para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) para adultos<sup>1</sup> y dispone del EPAR desde 24 de junio de 2012<sup>2</sup>.

En mayo de 2016 recibió opinión positiva del CHMP para su uso en pacientes de 1 a 17 años<sup>3</sup>. Disponemos de nuevo EPAR para esta nueva indicación<sup>4</sup>.

No se ha elaborado IPT.

En octubre de 2017 obtuvo condiciones de precio y financiación en España.

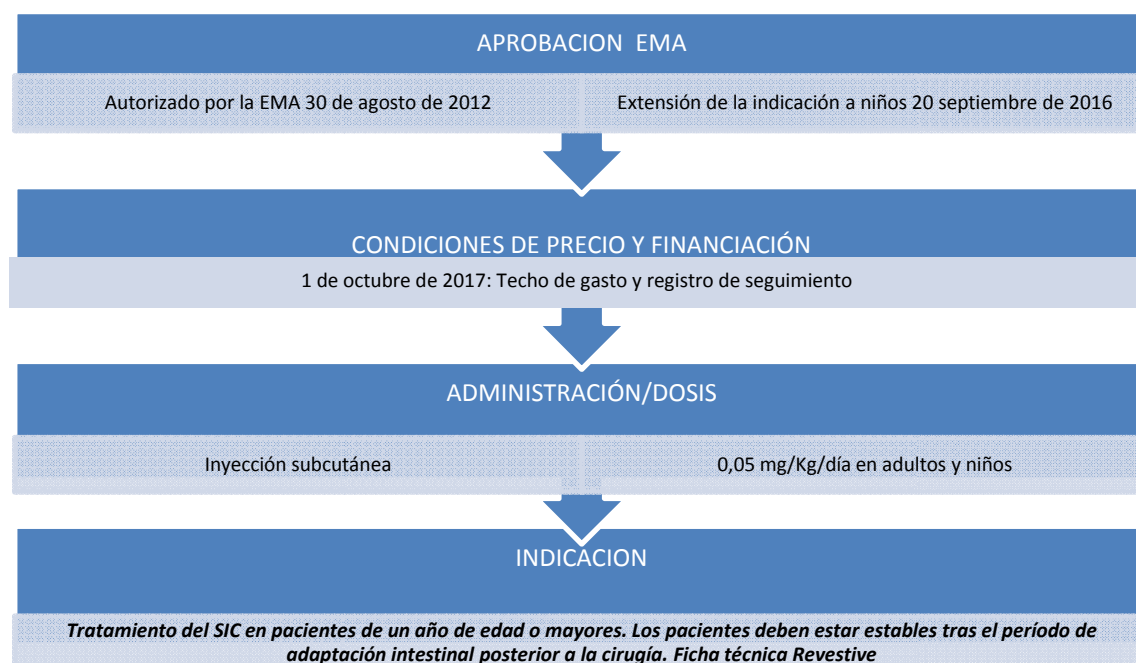


Figura 1. Resumen de proceso autorización y condiciones de prescripción.

Tabla 1. Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por envase	Coste por jeringa
REVESTIVE 5 mg polvo y disolvente para solución inyectable (5 mg/0,5 ml)	28 viales + 28 jeringas precargadas de disolvente	698188	17.089,05€ (8.544,52€)*	610,32€ (305,16€)*

\* **Financiación del 50% de todos los envases** del medicamento (2 por 1) según acordado durante 3 años. Techo de gasto en cada uno de los tres años.

### Posología adultos<sup>5</sup>

La dosis recomendada de teduglutida es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 2. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento.

Tabla 2. Dosificación de teduglutida en adultos en base a peso corporal

Peso Corporal	Pacientes adultos: Dosis teduglutida (0,05 mg/kg/día)	
	mg de teduglutida	Volumen de inyección de fármaco reconstituido (ml)
38-41 kg	2 mg	0,20 ml
42-45 kg	2,2 mg	0,22 ml
46-49 kg	2,4 mg	0,24 ml
50-53 kg	2,6 mg	0,26 ml
54-57 kg	2,8 mg	0,28 ml
58-61 kg	3 mg	0,30 ml
62-65 kg	3,2 mg	0,32 ml
66-69 kg	3,4 mg	0,34 ml
70-73 kg	3,6 mg	0,36 ml
74-77 kg	3,8 mg	0,38 ml
78-81 kg	4 mg	0,40 ml
82-85 kg	4,2 mg	0,42 ml
86-89 kg	4,4 mg	0,44 ml
90-93 kg	4,8 mg	0,46 ml

### Posología Población pediátrica ( $\geq 1$ año)<sup>5</sup>

La dosis recomendada de teduglutida en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal está recogido en la tabla 3. Se recomienda un periodo de tratamiento de 12 semanas, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 12 semanas.

Tabla 3. Dosificación de teduglutida en niños en base a peso corporal

Peso Corporal	Pacientes pediátricos: Dosis teduglutida (0,05 mg/kg/día)	
	mg de teduglutida	Volumen de inyección de fármaco reconstituido (ml)
10-11 kg	0,5 mg	0,05 ml
12-13 kg	0,6 mg	0,06 ml
14-17 kg	0,8 mg	0,08 ml
18-21 kg	1 mg	0,10 ml
22-25 kg	1,2 g	0,12 ml
26-29 kg	1,4 mg	0,14 ml
30-33 kg	1,6 mg	0,16 ml
34-37 kg	1,8 mg	0,18 ml
38-41 kg	2 mg	0,20 ml
42-45 kg	2,2 mg	0,22 ml
46-49 kg	2,4 mg	0,24 ml
$\geq 50$ kg		Ver tabla adultos

Si se olvida una dosis, ésta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 %.

## 2.- DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

El SIC se define como la pérdida de enterocitos o de masa intestinal causada por resección quirúrgica, defectos congénitos o cualquier enfermedad que pueda causar un defecto de la función intestinal. El fallo intestinal comprende el subgrupo de casos de SIC en los que no pueden cubrirse las necesidades nutricionales con suplementos entéricos y es necesaria la nutrición parenteral (NP)<sup>6,7</sup>.

El fallo intestinal se clasifica funcionalmente en tres tipos<sup>6</sup>:

Tipo I: relativamente frecuente y autolimitado, que se puede presentar tras un amplio abanico de cirugías abdominales u otras patologías que afectan a la correcta función gastrointestinal. Solo se precisarán sueros y/o NP durante periodos cortos.

Tipo II: menos frecuente pero más grave, incluye las complicaciones infecciosas, metabólicas y nutricionales que siguen a las resecciones quirúrgicas extensas. Se precisará NP durante semanas o meses.

Tipo III: Fallo Intestinal Crónico. Es aquél que, por su gravedad, precisa NP prolongada o permanente.

Se estima que la longitud anatómica normal del intestino delgado oscila entre 300 y 850 cm. La longitud absoluta necesaria para la definición de SIC, aunque no es exacta, en general se considera cuando la longitud del intestino funcional remanente es inferior a 200cm. De estos pacientes un subgrupo presentará fallo intestinal, es decir, pérdida de autonomía nutricional y necesidad de NP. Esto ocurre cuando el yeyuno es inferior a 35 cm con anastomosis yeyunoileal, a 60 cm con anastomosis yeyunocolónica y a 150 cm con yeyunostomías terminales. Sin embargo, la longitud mínima de intestino necesaria para mantener la autonomía nutricional es variable, así se ha demostrado que algunos lactantes con sólo 10 cm de intestino delgado remanente se han desarrollado sin NP<sup>6,7</sup>.

Las causas más frecuentes de SIC en la población adulta son: isquemia mesentérica, enfermedad de Crohn, enteritis necrotizante y complicaciones postquirúrgicas. Las causas más frecuentes de SIC en la población infantil son: malformación intestinal, vólvulo intestinal y enterocolitis necrotizante.

La parte remanente del intestino se adapta espontáneamente y crece sobre el tiempo para incrementar su capacidad de absorber nutrientes. Esto puede durar 2-3 años, aunque la adaptación natural varía de una persona a otra. Los niños tienen más capacidad de adaptación y puede conseguir una recuperación intestinal en los primeros cuatro años de vida.

### PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS

La clínica asociada al SIC varía en función de la longitud y de la zona del intestino afectada, la presencia de enfermedad subyacente, la existencia o no de colon en continuidad, la presencia o no de válvula ileocecal y la naturaleza de la enfermedad de base. La diarrea es un síntoma definitorio, además los pacientes presentan esteatorrea, dolor abdominal, malnutrición, deshidratación y pérdida de peso, aunque la gravedad es variable. Las principales complicaciones son cálculos renales y biliares, deshidratación, deficiencia de magnesio, alteraciones ácido-base y electrolíticas y algunas complicaciones metabólicas como acidosis d-láctica e hiperamonemia. Todo esto contribuye a un empeoramiento de la calidad de vida<sup>7</sup>.

### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La epidemiología no se conoce con exactitud. La prevalencia del fallo intestinal crónica relacionado con SIC deriva de datos sobre la prevalencia de nutrición parenteral domiciliaria (NPD) para enfermedades benignas, en donde el SIC representa alrededor del 75% de los casos en adultos y el 50% de los casos en niños que reciben NPD<sup>7</sup>. Los datos del registro de NPD del grupo NADYA-SENPE, realizado en España en 2016, indican que la tasa de prevalencia de NPD fue de 6,16 pacientes/millón pacientes/año. En el mismo se encontró que la primera causa de indicación de NPD fue el SIC, tanto en niños (64,7%) como en adultos (37,3%)<sup>8</sup>.

### EVOLUCION/PRONOSTICO

La evolución y el manejo del SIC pueden diferir dependiendo de si el paciente presenta colon en continuidad con el intestino delgado remanente o no. Factores pronósticos desfavorables para el destete de la NPD en niños incluyen intestino remanente <40 cm, la presencia de <50% de presencia de colon e ingestas diarias de lípidos >1,5g/kg/día<sup>9</sup>. Sin embargo, el manejo convencional combinado con la propia capacidad innata de adaptación del paciente puede llevar a la eliminación de la NP en el 50% de los pacientes en los seis meses siguientes a la resección<sup>10</sup>.

En pacientes con SIC que están en tratamiento prolongado con NPD se han descrito tasas de supervivencia a 2 y 5 años de hasta 80% y 70%, respectivamente. Los factores que afectan a la supervivencia incluyen la anatomía y funcionalidad del intestino remanente, la edad del paciente, el proceso primario de enfermedad, las comorbilidades, la presencia de obstrucción intestinal crónica y la experiencia del equipo que realiza el manejo del paciente<sup>11, 12</sup>.

### GRADOS DE GRAVEDAD/ESTADIAJE

El SIC se caracteriza en base a criterios anatómicos, fisiopatológicos y evolutivos tras la intervención. Las características fisiopatológicas están descritas en la tabla 47:

Tabla 4. Características fisiopatológicas del síndrome de intestino corto con o sin colon en continuidad

Características	Yeyunostomía terminal	Anastomosis yeyuno-colónica o yeyuno-ileal
Adaptación estructural y funcional para incrementar la absorción de nutrientes	Sin evidencia en cualquier momento después de la cirugía	Posible hasta 2 años después de la cirugía
Hipersecreción gástrica (hasta 6 meses después de la resección)	Presente	Presente
Vaciado gástrico y tránsito del intestino delgado	Vaciado gástrico acelerado para líquidos Tránsito del intestino delgado acelerado	Ralentizado
Secreción de hormonas gastrointestinales (PYY, GLP-1, GLP-2)	Disminuida/ausente	Incrementada
Absorción de energía procedente de la producción de ácidos grasos de cadena corta de la microbiota del colon	Ausente	Incrementada hasta 1000kcal por día
Absorción de agua y sodio en el intestino delgado remanente	Secreción neta cuando la longitud del yeyuno es menor de 100cm (el paciente puede perder más líquido y sodio que el ingerido)	La adaptación del colon incrementar la absorción de agua hasta 6 litros y de sodio hasta 800 mmol por día
Absorción de vitamina B12 y sales biliares	Ausente	Parcialmente conservada o ausente
Absorción de magnesio	Disminuida	Disminuida
Longitud del intestino delgado remanente para destete de nutrición parenteral domiciliaria	>115 cm	Anastomosis yeyuno-colónica >60 cm Anastomosis yeyuno-ileal con válvula ileocecal y colon entero >35 cm

### 3.- FARMACOLOGÍA

Teduglutida es un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) que se produce en las células de *Escherichia coli* por técnicas de ADN recombinante

El análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP 2) humano es un péptido que secretan las células L intestinales y aumenta el flujo sanguíneo portal e intestinal, inhibe la secreción ácida del estómago y reduce la motilidad intestinal. En varios estudios preclínicos, se ha observado que teduglutida preserva la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y el crecimiento normal del intestino

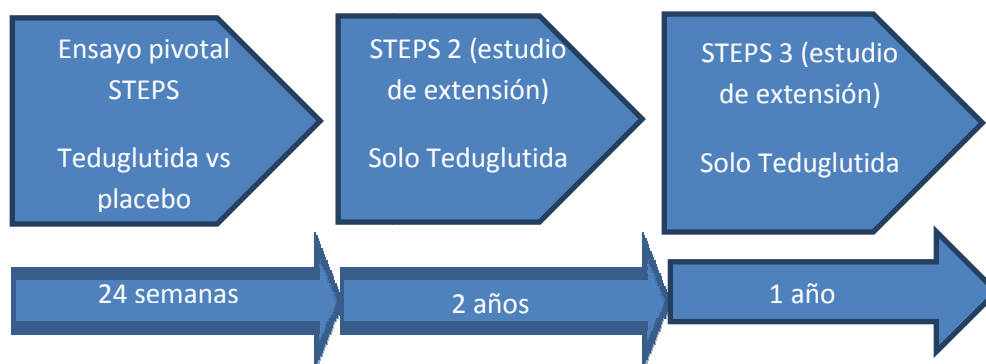
mediante un aumento de la longitud de las vellosidades intestinales y la profundidad de las criptas<sup>5</sup>.

La biodisponibilidad absoluta de teduglutida administrada por vía subcutánea es elevada (88 %). Presenta un volumen de distribución aparente de 26 litros en pacientes con SIC. Se desconoce el metabolismo de teduglutida. Al tratarse de un péptido, es probable que siga el mecanismo principal del metabolismo peptídico<sup>5</sup>.

La semivida de eliminación terminal de teduglutida es de aproximadamente 2 horas. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de teduglutida fue aproximadamente de 127 ml/h/kg, que equivale a la velocidad de filtración glomerular (VFG). La eliminación renal se confirmó en un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal<sup>5</sup>.

#### 4.- RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS: EVIDENCIAS DISPONIBLES

4.1. **Estudios realizados en adultos:** Además de un estudio comparativo de dosis<sup>73</sup>, se dispone del estudio pivotal STEPS<sup>14</sup> y dos estudios de extensión, STEPS 2<sup>15</sup> y STEPS 3 (en marcha)<sup>16</sup>.



Se dispone de los resultados de un análisis *post hoc* para ver el grado de autonomía oral o enteral en los pacientes tratados con teduglutida<sup>17</sup>, así como de otro análisis para establecer los posibles factores asociados con la respuesta<sup>18</sup>.

**Study CL0600-004: 24-week double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study comparing the efficacy, safety and tolerability of two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day) and placebo in subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome<sup>2,13</sup>.**

Estudio multinacional, fase III, con asignación aleatoria, doble-ciego controlado con placebo, de grupos paralelos y de 24 semanas de duración. Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años, con fallo intestinal-SIC como resultado de una resección intestinal y una historia de dependencia de soporte parenteral continuo  $\geq 12$



meses (requiriendo soporte parenteral  $\geq 3$  veces por semana para cubrir necesidades de electrolitos, fluidos y nutrientes).

Todos los sujetos reclutados en el estudio pasaron por un período de optimización (3 días a 8 semanas) para alcanzar unos requerimientos de soporte parenteral mínimos. Luego pasaron por un periodo mínimo de 4 semanas de estabilización del volumen de soporte parenteral (nutrición parenteral y/o fluidoterapia intravenosa) antes de la asignación aleatoria. Los pacientes con producción de orina objetivo de 1-2 L/día en la fase de estabilización pasaron a la fase de optimización y los que mantuvieron la producción de orina objetivo en la fase de estabilización pasaron a la asignación aleatoria en la fase de tratamiento. El estudio de extensión (CL0600-005) permitió a todos los sujetos con tratamiento activo (si completaban el periodo de 24 semanas de tratamiento) continuar con la dosis asignada durante un total de 12 meses y los sujetos en el grupo placebo del estudio CL0600-004 ser asignados aleatoriamente de manera prospectiva tanto a la dosis de 0,05 como a la de 0,10 mg/kg/día de teduglutida durante 28 semanas en el estudio de extensión.

En el estudio CL0600-004 los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con teduglutida 0,10 mg/kg/día (n=35), a teduglutida 0,05 mg/kg/día (n=35) o placebo (n=16) una vez al día durante 24 semanas. La media de edad fue de 48,8 años (19-79 años) y los pacientes habían estado con soporte parenteral una media de 7,1 años (1-24 años).

Al analizar la variable principal (puntuación en la respuesta graduada) del estudio CL0600-004 no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la dosis más elevada de teduglutida (0,10 mg/kg/día) frente a placebo en la puntuación de la respuesta ( $p=0,161$ ) utilizada como variable principal. Si se encontró diferencia entre la dosis de 0,5 mg/kg/día y placebo ( $p=0,007$ ). Hubo 1 (6,3%), 16 (45,7%) y 8 (25%) respondedores en los grupos placebo, teduglutida 0,05 mg/kg/día y 0,1mg/kg/día, respectivamente. El efecto total de teduglutida (respuesta combinada: el 35,7% fueron respondedores) fue mucho menor que el esperado en base al poder calculado. Aunque los resultados obtenidos en el grupo de baja dosis son esperanzadores solo pueden ser considerados para generar una hipótesis.

Por otro lado aunque los resultados de la fase de extensión son prometedores, es necesario tener precaución con la interpretación debido al bajo número de pacientes y a la falta de grupo control.

Si consideramos la variable secundaria que es más relevante, alcanzar al menos 1 día de reducción del soporte parenteral semanal: 4 (25%), 11 (31,4%) y 3 (9,4%) sujetos en los grupos placebo y teduglutida baja y alta dosis, respectivamente, alcanzaron al menos un día de reducción en la NP semanal. La diferencia frente a placebo no fue estadísticamente significativa para ninguno de los grupos de teduglutida.

Aunque se analizó como una variable exploratoria la calidad de vida, no se observaron efectos en la calidad de vida.

***Study CL0600-020 (STEPS): A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study<sup>2,14</sup>.***

Fue el estudio pivotal que le dio la indicación, estudio fase III de 24 semanas, doble ciego controlado con placebo (STEPS). Se incluyeron pacientes con fallo intestinal -SIC dependientes de soporte parenteral al menos 3 veces por semana durante  $\geq 12$  meses que recibieron 0,05 mg/kg de teduglutida (n=43) o placebo (n=43) una vez al día durante 24 semanas. Los pacientes debían tener un índice de masa corporal  $\geq 15 \text{ kg/m}^2$  y adecuada función renal y hepática, se excluyeron pacientes con cáncer en los últimos 5 años. La media de edad de los pacientes fue de 50,3 años (18-82 años) y los pacientes habían estado con soporte parenteral una media de 6,3 años (1-25,8 años).

Los pacientes habían superado un período de optimización y posterior estabilización para establecer con precisión los valores basales de necesidades de líquidos (ingesta oral y NP), así como de producción de orina (1-2 L/día). La estabilización (período de 4-8 semanas) fue definida como coincidencia de uso real de soporte parenteral con el prescrito, consumo inicial de líquidos orales y producción de orina de 48 horas deben estar dentro del  $\pm 25\%$  de los respectivos volúmenes de 48 horas en el momento en el que el paciente está optimizado y entra en la fase de estabilización, y producción de orina de 2 a 4 L en 48 horas. Durante la fase de tratamiento se permitieron reducciones en el volumen de soporte parenteral (10% al 30%) si el volumen urinario de 48 horas superaba los valores basales en un 10%.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que presentan una respuesta en la semana 20 y que mantienen la respuesta en la semana 24. La respuesta fue definida como alcanzar al menos un 20% de reducción desde la basal en el volumen de soporte parenteral semanal. Las variables de eficacia secundarias estuvieron basadas en las reducciones en el volumen de la NP/IV o en los efectos directos de mejora de la absorción intestinal de fluido. Estas variables incluyen entre otras: duración de la respuesta (número de semanas con una reducción  $\geq 20\%$  desde la basal), proporción de pacientes con una reducción  $\geq 20\%$  o una reducción  $\geq 2$  litros en el soporte parenteral semanal desde la basal en la semana 20 y mantenida en la semana 24; número de pacientes que suspenden el soporte parenteral y momento de la discontinuación, y cambio absoluto y porcentaje de cambio en el soporte parenteral entre los valores basales y la última visita de dosificación. Las características de los pacientes incluidos en este ensayo están recogidas en la tabla 5 y los resultados de la variable principal en la tabla 6.

Como variable exploratoria se consideró el porcentaje de pacientes con reducción  $\geq 1$  día de SP semanal a las 24 semanas, que debería ser la variable

final a considerar. Este porcentaje fue del 53,8% (21/39) en el grupo de teduglutida y del 23,1% (9/39) en el grupo placebo,  $P=0,005$ .

Teduglutida produjo un incremento en la concentración plasmática de citrulina. La media de los valores basales fue de  $18,4\pm 9,5$   $\mu\text{mol/L}$  y  $17,5\pm 9,0$   $\mu\text{mol/L}$  en los grupos de teduglutida y placebo, respectivamente. A las 24 semanas en incremento medio desde la basal fue de  $20,6\pm 17,5$   $\mu\text{mol/L}$  en el grupo de teduglutida frente a  $0,7\pm 6,3$   $\mu\text{mol/L}$  en el grupo placebo ( $p\leq 0,0001$ ).

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio STEPS

	Placebo N=43	Teduglutida 0,05mg/kg/día N=43
<b>Causa de la resección intestinal, n (%)</b>		
• Enfermedad vascular	16 (37,2)	13 (31)
• Enfermedad de Crohn	8 (18,6)	10 (23,8)
• Vólvulo	6 (14)	3 (7,1)
• Otras	7 (16,3)	11 (26,2)
Pacientes con estomas, n (%)	17 (39,5)	21 (50)
<b>Tipos de ostomía</b>		
• Yeyunostomía	11(52%)	5(29%)
• Ileostomía	9(53%)	9 (53%)
• Colostomía	1 (6%)	1(6%)
• Otras	2 (12%)	0
<b>Colon en continuidad, n (%)</b>	23 (53,5)	25 (59,5)
<b>Colon remanente, n (%)</b>		
• >25%-50%	5 (12)	14 (33)
• >50%-75%	8 (19)	6 (14)
• >75%-100%	10 (23)	3 (7)
<b>Longitud del intestino remanente (cm), media (DE)</b>	(n=40) 68,7 (63,9)	(n=40) 84,4 (64,6)
<b>Necesidades de SP, n (%)</b>		
• $\leq 6$ L/semana	7 (16,3)	8 (18,6)
• $>6$ L/semana	36 (83,7)	35 (81,4)
<b>Volumen parenteral (L/día), media (DE)</b>	1,929 (1,026)	1,844 (1,057)

DE: Desviación estándar; SP: soporte parenteral

Tabla 6. Resultados de la variable principal del estudio CL0600-020 (STEPS)

	Teduglutida 0,05 mg/kg/día N=43	Placebo N=43
<b>Variable principal: 20% de reducción en el volumen de NP semanal en la semana 24</b>		
Respondedores n/%	27(62,8)	13(30,2)
No respondedores n /%	16 (37,2)	30 (69,8)
P (teduglutida vs placebo respondedores)	0,002	
RAR (IC al 95%)	32,6% (12,6% a 52,5%)	
NNT (IC al 95%)	3 (2 a 8)	
<b>Variables secundarias</b>		
Volumen SP valor basal ±DE	12,9±7,8 L/semana	13,2±7,4 L/semana
Media de cambio desde la basal en el volumen de SP± DE a las 24 semanas	4,4±3,8 L/semana	2,3±2,7 L/semana
Pacientes con independencia de SP	0	1
<b>Variable exploratoria</b>		
% de pacientes con 1 día o más de reducción de SP en la semana 24	53,8% (21/39)	23,1% (9/39)
P	0,005	
RAR (IC al 95%)	30,8% (10,3% a 51,3%)	
NNT (IC al 95%)	3 (2 a 10)	

DE: Desviación estándar; SP: soporte parenteral

### **Estudio de extensión CL0600-21 (STEPS-2)**

En la extensión abierta del estudio STEPS (STEPS-2) de 2 años de duración, todos los pacientes que completaron las 24 semanas del estudio STEPS continuaron el tratamiento con teduglutida (o se cambiaron a tratamiento con teduglutida). Se incluyeron los pacientes que habían completado las fases de optimización de fluidos y estabilización del estudio STEPS pero que no habían recibido el tratamiento aleatorizado. En total se incluyeron 88 pacientes, pero completaron el estudio 65. Tras dos años de tratamiento se obtuvieron los resultados recogidos en la tabla 7. Estos resultados son exploratorios<sup>15</sup>.

Tabla 7. Resultados de los criterios de eficacia a 24 meses del estudio CL0600-21

	Teduglutida- teduglutida	Placebo- teduglutida	No tratamiento- teduglutida
<i>Población por protocolo</i>	N=30	N=29	N=6
Variación del volumen de SP desde la basal (L/semana), media (DE)	-7,6 (4,9)	-3,1(3,9)	-4 (2,9)
<i>Población por ITT</i>	N=37	N=39	N=12
Respondedores, n (%)	33(89)	18 (46)	6 (50)
Reducción de al menos un día de SP por semana, n (%)	21 (70,0)	14 (48,3)	3 (50,0)
Pacientes sin SP, n (%)	10 (27,0)	2 (5,1)	1 (8,3)

Los pacientes que completaron el tratamiento en el STEPS2 fueron reclutados para el estudio de extensión de un año de duración STEPS3, n=14.

### **Análisis post-hoc**

Iyer et al<sup>17</sup> realizaron el análisis integrado de los resultados de los ensayos con teduglutida así como de los estudios de extensión para evaluar el porcentaje de pacientes que tras tratamiento con teduglutida 0,05 mg/kg/día alcanzan independencia del soporte nutricional. En la combinación de los estudios fase III, 16 (12%) de 134 pacientes tratados con teduglutida 0,05 mg/kg/día alcanzaron independencia del cualquier soporte parenteral durante el período de tratamiento. Las características de estos pacientes son heterogéneas, el volumen de soporte parenteral basal oscilaba entre 2,5-13,4 L/semana (mediana 5,1 L/semana) y los días de administración de soporte parenteral fueron de entre 3-6 días por semana (mediana 4 días). La mayoría de los pacientes que alcanzaron independencia del soporte parenteral (12/16, 75%) tenían al menos colon en continuidad parcial.

Se realizó otro análisis post-hoc con los datos de los estudios fase III para identificar las características de los pacientes en los que la administración de teduglutida tiene mayores efectos en la reducción del volumen del soporte parenteral<sup>18</sup>. Se seleccionaron datos de 85 pacientes y se evaluaron los cambios en el soporte parenteral en función del volumen del soporte parenteral basal, la anatomía del intestino (grupo 1, yeyunostomía/ileostomía; grupo 2 ≥50% de colon en continuidad sin estoma; y grupo 3, otras anatomías del colon) y las características de la enfermedad (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad vascular mesentérica u otras condiciones). Ver resultados en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados del análisis post-hoc<sup>17</sup>

	Grupo 1 0% colon remanente Estoma Sin colon en continuidad		Grupo 2 ≥50% colon remanente Sin estomas Colon en continuidad		Grupo 3 <50% colon o con colostomía	
	Teduglutida N=17	Placebo N=16	Teduglutida N=18	Placebo N=16	Teduglutida N=7	Placebo N=7
	<b>Volumen parenteral (ml/día), media (DE)</b>	2.068,9 (1.364,94)	2.686,5 (1.122,35)	1.509,4 (827,31)	1.502,4 (750,85)	1.768,9 (1.007,11)
<b>% de cambio en el volumen del soporte parenteral, media (DE)</b>	-40,3 (18,26)	-18,8 (29,10)	-23,3 (15,84)	-23,8 (22,23)	-40,3 (18,75)	-18,7 (30,88)
<b>Reducción volumen de soporte parenteral ml/día, media (DE)</b>	-919,3 (643,55) <sup>φ</sup>	-339,9 (435,67)	-354,8 (306,21)	-372,2 (348,71)	-728,4 (523,31)	-297,4 (498,46)

<sup>φ</sup>p=0,112 (comparación con placebo en grupo 1); p=0,0066 comparación con el grupo tratado con teduglutida en el grupo 2.

#### 4.2. Estudios realizados en población pediátrica: Ensayo de un solo brazo TED-C13-003<sup>4,19</sup>.

Teduglutida fue investigada en un ensayo multicéntrico, fase III, sin asignación aleatoria y abierto, de 12 semanas de duración que incluyó 42 niños de entre 1 y 17 años con SIC asociado a fallo intestinal que requerían NP y con mínimo avance o nulo en las necesidades de nutrición enteral durante  $\geq 3$  meses. Los pacientes debían pesar al menos 10 kg, presentar una historia de  $\geq 12$  meses de SIC y ser dependientes de NP (definida como fluidoterapia intravenosa y/o NP) para al menos el 30% de las necesidades calóricas y/o fluidos o electrolitos y requerir soporte parenteral  $\geq 3$  veces por semana<sup>19</sup>. Ver las características basales de los pacientes incluidos en la tabla 9.

Los pacientes fueron incluidos en tres cohortes de dosis escalonadas temporalmente que recibieron respectivamente teduglutida 0,0125 mg/kg/día (n=8), 0,025 mg/kg/día (n=14) y 0,05 mg/kg/día (n=15). Se incluyeron 5 pacientes en una cohorte de observación que fueron tratados con cuidado estándar. Dado el número reducido de pacientes el análisis del estudio fue descriptivo y no tuvo suficiente poder para determinar la significación estadística de los resultados obtenidos. Se trata de un estudio farmacodinámico/farmacocinético y de seguridad. Los resultados más relevantes están recogidos en la tabla 10.

Tabla 9. Características basales de los pacientes

	Teduglutida 0,0125 mg/kg/día (n=8)	Teduglutida 0,025 mg/kg/día (n=14)	Teduglutida 0,005 mg/kg/día (n=15)	Cuidado estándar (n=5)
<b>Años, media (DE)</b>	5,1 (4,55)	4,6 (3,43)	4,5 (3,16)	2,2 (0,45)
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>, media (DE)</b>	15,797 (1,907)	16,438 (1,220)	16,031 (1,197)	16,290 (1,713)
<b>Colon en continuidad, n (%)</b>	7 (100)	12 (86)	14 (100)	5 (100)
<b>Volumen parenteral (L/semana), media (DE)</b>	7,084 (3,5813)	8,931 (3,4304)	7,164 (3,0627)	7,422 (2,272)

IMC: Índice de masa corporal; DE: Desviación estándar

Tabla 10. Resultados tras 12 semanas de tratamiento con teduglutida

	Teduglutida 0,0125 mg/kg/día (n=8)	Teduglutida 0,025 mg/kg/día (n=14)	Teduglutida 0,005 mg/kg/día (n=15)	Cuidado estándar (n=5)
<b>Volumen SP basal (L/semana), media</b>	7,24	8,39	7,30	7,42
<b>Volumen SP en la semana 12, media (DE)</b>	6,74 (4,154)	5,61 (3,895)	4,73 (4,493)	7,85 (2,136)
<b>Cambio desde la basal</b>	-0,5 (0,910)	-2,78 (1,985)	-2,57 (3,564)	0,43 (0,746)

SP: Soporte parenteral; DE: Desviación estándar

Hasta el momento la información en niños es limitada, se esperan datos adicionales del estudio en marcha de 24 semanas de duración que compara la eficacia y seguridad de 0,025 y 0,05 mg/kg/día vs cuidado estándar en paciente con fallo intestinal-SIC<sup>20</sup>.

## 5.- PUNTOS RELEVANTES A CONSIDERAR EN LOS ESTUDIOS PIVOTALES

### Estudios pivotaes en adultos

En el primer estudio pivotal realizado por el laboratorio (CL0600-004) la variable principal de eficacia, criterio de respuesta dicotómico (número y porcentaje de sujetos que presentan una respuesta del 20% de reducción en los requerimientos semanales de volumen de soporte parenteral en la semana 20 mantenida hasta la semana 24) fue cambiada por un criterio categórico que consideraba tanto duración (semanas 16 y 20 y semanas 20 y 24) e intensidad de respuesta (reducción >20% a 100% en el volumen semanal de soporte parenteral). Este cambio fue cuestionado por el CHMP considerando que este tipo de respuesta no está validada y su relevancia clínica no es clara<sup>2</sup>.

En el ensayo STEPS se mantuvo como variable principal el porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción  $\geq 20\%$  en el volumen de soporte parenteral en la semana 20 respecto al valor basal y que se mantuvo en la semana 24. Un criterio fundamental antes de iniciar tratamiento es tener un período de optimización y estabilización, por lo que la inclusión de este período en el estudio pivotal es necesario y minimiza la variabilidad en esta patología. Dado que no existe un tratamiento estándar el uso de placebo como comparador es aceptable.

En el estudio pivotal se muestra que **comparado con placebo teduglutida presenta un efecto estadísticamente significativo en la variable principal, reducción del 20% o mayor en el volumen de soporte parenteral en las semanas 20 y 24**. Sin embargo, el efecto relevante clínicamente a considerar es evitar el uso de soporte parenteral y **ninguno de los pacientes incluido en el ensayo pivotal consiguió la independencia del soporte parenteral, aunque en el estudio de extensión STEPS2 13 pacientes (20%) consiguieron independencia del mismo**. Este objetivo podría ser más probable en pacientes con menor gravedad de la enfermedad.

En el estudio pivotal, junto con la variable principal se incluyó una variable exploratoria que puede tener más relevancia clínica, reducción en el número de días con soporte parenteral. Otro objetivo a considerar en estos pacientes es la mejora en la calidad de vida, sin embargo en el estudio pivotal **con el instrumento utilizado para medir la calidad de vida (SBS-QoL®) no fue posible demostrar ninguna diferencia en la calidad de vida entre placebo y teduglutida después de 24 semanas de tratamiento**<sup>14</sup>.

Los pacientes incluidos en el estudio pivotal eran dependientes de NP/fluidoterapia ( $\geq 3$  veces por semana) durante al menos 12 meses seguidos y presentaban un índice de masa corporal  $>15 \text{ kg/m}^2$ . Otro punto a tener en cuenta, es que el 60% de los pacientes tenían colon en continuidad.

Los criterios de inclusión son muy selectivos y se excluyeron algunas enfermedades que pueden producir SIC, incluyendo enteritis por radiación, escleroderma y enfermedad celiaca, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Por otra parte, los pacientes no fueron estratificados en función de si estaban recibiendo fluidoterapia intravenosa y electrolitos solos o en combinación con NP, aunque la asignación aleatoria fue estratificada por uso de soporte parenteral. Además, los investigadores tenían la opción de cambiar el soporte parenteral durante el estudio y los pacientes no requerían documentar su ingesta dietética. Debido a esto no es posible determinar si estos aspectos contribuyen a diferencias en la respuesta.

Tampoco hay datos sobre la posibilidad de obtener mayores beneficios en función del momento de inicio del tratamiento.

Otra de las limitaciones es el pequeño tamaño de muestra y la corta duración del tratamiento doble-ciego, además de la dificultad de mantener el ciego debido a la hinchazón del estoma inducido por teduglutida. Existen datos limitados de calidad de vida, y son cruciales en una patología como el SIC

### **Estudio pivotal en niños**

La principal evidencia en pediatría procede de un estudio fase III que incluye a niños de entre 1 y 17 años con SIC que estaba recibiendo soporte parenteral y que probablemente hayan completado la adaptación y no se haya previsto una mayor reducción en las necesidades de soporte parenteral y/o destete.

Las principales limitaciones del ensayo son: la corta duración del mismo, 3 meses, por lo que no puede demostrar los efectos a largo plazo, el pequeño tamaño de muestra (42 pacientes) y sólo 15 recibieron tratamiento con teduglutida  $0,05 \text{ mg/kg/día}$ , aunque esto puede ser normal dado la rareza de la patología, es un ensayo abierto, sin asignación aleatoria que fue diseñado para investigar farmacodinamia, farmacocinética y el perfil de seguridad de la teduglutida. No existen datos disponibles sobre calidad de vida.

A pesar del pequeño número de pacientes y la corta duración del ensayo, en el EPAR se indica que parece razonable extrapolar los resultados de los estudios de adultos a la población pediátrica<sup>4</sup>.



## 6.- SEGURIDAD

Teduglutida presenta un perfil de seguridad aceptable en los tratamiento de duración de hasta 1 año. Estos efectos están principalmente relacionados con el tracto gastrointestinal (dolor abdominal, obstrucción intestinal, complicaciones del estoma, ileo y problemas biliares incluyendo colecistitis). También se han descrito acontecimientos pancreáticos y hepatobiliares.

Teduglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir teduglutida en estos pacientes. Es necesario monitorizar los eventos cardiovasculares.

En base a los hallazgos derivados de los estudios preclínicos y al mecanismo de acción propuesto con efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, parece haber un riesgo de aumento de neoplasias del intestino delgado y/o del colon. Los estudios clínicos realizados no pudieron excluir ni confirmar el aumento de riesgo. Durante el transcurso de los ensayos, aparecieron varios casos de pólipos colorrectales benignos, aunque la frecuencia no aumentó en comparación con los pacientes tratados con placebo. Además de la necesidad de realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos al inicio del tratamiento, debe evaluarse la necesidad de aumentar los periodos de revisión en base a las características de cada paciente (p. ej., edad y enfermedades subyacentes, incidencia previa de pólipos, etc.).<sup>5</sup> Está en marcha un registro prospectivo para determinar la seguridad a largo plazo de teduglutida, la variable principal a registrar es la aparición de cáncer colorrectal en pacientes con SIC tratados con teduglutida<sup>21</sup>.

La media y mediana del tiempo de exposición a tratamiento con teduglutida fue de 22,2±6,62 semanas y 24,14 semanas, respectivamente<sup>2</sup>. En global, 10 (9,2%) pacientes adultos tratados con teduglutida comunicaron efectos adversos emergentes que condujeron a la discontinuación prematura. Los efectos adversos gastrointestinales son los que más dieron lugar a discontinuaciones del tratamiento<sup>2</sup>.

En global, teduglutida fue bien tolerada en los ensayos clínicos en adultos. La mayoría de los efectos adversos fueron leves (73,8% a 81,3% para teduglutida ; 74,4% a 81,3% para placebo) o moderados ( 64,3% a 75% para teduglutida; 56,3% a 58,1% para placebo). Los efectos adversos más comunes fueron dolor y distensión abdominal (49%), infecciones del tracto respiratorio (28%), náuseas (27%), reacciones en el sitio de inyección (21%), dolor de cabeza (17%), vómitos (14%) y edema periférico (10%). Aproximadamente el 38% de los pacientes tratados con un estoma experimentaron complicaciones gastrointestinales del estoma.

En el estudio en niños todos los pacientes experimentaron un efecto adverso emergente relacionado con el tratamiento. Siendo graves en el 30% de los pacientes. Los efectos adversos más comunes fueron los efectos adversos gastrointestinales (vómitos y dolor abdominal), las infecciones del tracto respiratorio y las complicaciones relacionadas con el catéter. Entre los efectos adversos de especial interés obstrucción intestinal, sobrecarga de fluidos, enfermedad pancreática o biliar entre otros<sup>19</sup>.

## 7.- AREA ECONÓMICA

El coste de un año de tratamiento, sin aprovechamiento de vial, tanto en adultos como en niños asciende a **111.383,4€**. En este cálculo sólo se ha incluido el coste del medicamento. Dado que por los estudios realizados hasta el momento no se han analizado las complicaciones que evita teduglutida ni tampoco el efecto sobre los requerimientos nutricionales, toda valoración de estos aspectos se realizaría en situaciones de incertidumbre que debemos manejar con un análisis de sensibilidad. En la mayoría de los escenarios sólo conseguimos reducir un día de soporte parenteral, y no se especifica si en NP o fluidoterapia, por lo que la reducción de costes es menor en estos casos.

Si consideramos los costes directos sanitarios el usar teduglutida supone un coste incremental respecto a soporte parenteral de 108.794,15€. Ver tabla 11 de coste directos en población adulta.

Tabla 11. Tabla de costes directos sanitarios							
	Teduglutida			Placebo			Diferencia de costes
	Coste unitario	Cantidad	Coste * (€)	Coste unitario	Cantidad	Coste * (€)	
<b>Costes del medicamento</b>							
Coste adquisición del medicamento	305,16 €	365	111.383,4 €	0	0	0	111.383,4 €
<b>Costes efectos adversos</b>							
<b>Nauseas**</b>	3.078,17 €	83%	2.554,8 €	3.078,17 €	79%	2.471,35€	83,45 €
<b>Otros costes asistenciales</b>							
Costes paciente/ año NPD patología benigna (costes directos sanitarios)**	8.621,40€	54%	<b>3.965,8 €</b>	8.621,40€	23%	<b>6.638,5€</b>	-2.672,7 €
Coste paciente año NPD (costes			6.454,2€			6.489,74€	-35,5

nutrición, costes directos)**							
Coste/paciente NPD (costes vías de acceso, directos sanitarios)**			804,67€			804,67€	0€
Costes complicaciones NPD			1.327,26€			1.327,26€	0€
<b>TOTAL</b>			<b>117.904 €</b>			<b>9.109,85€</b>	<b>+108.974,15 €</b>
Nota: Si el coste para las dos opciones comparadas es el mismo en un ítem, este se puede dejar fuera del análisis ya que no modificará el coste diferencial global. *Calculado como el coste unitario x Cantidad de envases ** Fuente: <a href="http://esalud.oblikue.com/">http://esalud.oblikue.com/</a> . Consultado 26/04/2018							

El coste de reducir un 20% la necesidad de SP a las 24 semanas de tratamiento en un paciente adulto sin aprovechamiento de vial ascendería a 51.266,88€.

Según el estudio de coste-efectividad realizado por el NICE<sup>22</sup>, la relación coste-efectividad incremental estimada para teduglutida comparado con cuidado estándar es de 193.549 libras (218.187,7€) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado para adultos y de 111.045 libras (125.181€) por AVAC ganado para niños. Actualmente el NICE está en fase de actualización y valoración de nuevos datos.

## 8.- CONCLUSIONES

Los resultados del ensayo pivotal mostraron que **teduglutida reducía pero no suprimía la necesidad de nutrición parenteral a las 24 semanas. Sin embargo, en el estudio de extensión STEPS2 13 pacientes (20%) consiguieron independencia de soporte parenteral.**

Los beneficios con teduglutida derivan de su **potencial capacidad para reducir los requerimientos de soporte parenteral** en pacientes con síndrome de intestino corto. En el estudio pivotal en adultos la proporción de pacientes con teduglutida que alcanzaron una reducción de un 20% a 100% de soporte parenteral a la semana 20 y 24 fue estadísticamente significativa frente a placebo. Teduglutida redujo los requerimientos de soporte parenteral en 4,4L semanales (los requerimientos basales previo al tratamiento eran de 12,9L) frente a una reducción de 2,3L semanales (requerimientos basales previos de 13,2L) en el grupo placebo a las 24 semanas. La evidencia en niños es más limitada.

En las guías ESPEN en adultos, la teduglutida se considera una opción en pacientes seleccionados<sup>23</sup>.

Los efectos adversos más comunes fueron gastrointestinales, el 9,2% de los pacientes adultos discontinuaron prematuramente el tratamiento por efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento. El perfil de seguridad es similar en pacientes pediátricos. Entre los efectos adversos graves se han descrito acontecimientos pancreáticos y hepatobiliares. Se desconoce el efecto de teduglutida en el crecimiento de los niños y dado que no se han incluido pacientes con cáncer su uso en estos pacientes es incierto.

## 9.- CRITERIOS DE USO

### INICIO DE TRATAMIENTO

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC, tanto en población adulta como en población pediátrica. Debería realizarse en Hospitales con unidad de Nutrición.

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

Criterios para establecer de manera idónea una selección más adecuada de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento (algunos han sido considerados por diversos autores<sup>24</sup>:

- Clínicamente estable
- Con enfermedad no obstructiva
- Sin enfermedad maligna
- Que tenga necesidad persistente de nutrición parenteral/fluidoterapia a pesar de tratamiento optimizado
- Que esté optimizado nutricional e hidroelectrolíticamente
- Que desee reducir o interrumpir la nutrición parenteral/fluidoterapia
- Que esté dispuesto a administrarse diariamente la medicación por vía subcutánea.

Por el momento aunque no existe un tamaño de muestra suficiente para poder determinar factores predictivos de independencia del soporte parenteral, en análisis post-hoc, se ha visto que la mayoría de los pacientes que alcanzaron este objetivo en adultos tenían colon en continuidad (12/16) y/o menores requisitos basales de soporte parenteral (<6l/semana) (11/16)<sup>17</sup>.

En relación con la reducción del volumen de SP no se observó diferencia entre teduglutida y placebo en pacientes con  $\geq 50\%$  de colon remanente, sin estomas y con colon en continuidad<sup>18</sup>. Aunque hay que tener en cuenta lo limitado de estos resultados ya que proceden de análisis post-hoc.

## ANEXO 1. PROTOCOLO DE INICIO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA DE PACIENTES CON SIC-FI EN TRATAMIENTO CON TEDUGLUTIDA

En base a la evidencia disponible hasta el momento lo más adecuado para obtener los mejores resultados con teduglutida es seleccionar a los pacientes que presenten los siguientes criterios:

- SIC debido a resección intestinal mayor y fallo intestinal tipo III
- Optimización previa de tratamiento con agentes antisecretores y antidiarreicos.
- Clínicamente estable, con enfermedad no obstructiva.
- Se ha descartado de forma razonable neoplasia maligna o neoplasia maligna activa. Antes de inicio del tratamiento en pacientes con colon, aunque no esté en continuidad, se debe realizar colonoscopia, eliminando los pólipos benignos si los hubiera o disponer de una en los últimos 6 meses. En caso de hallarse lesiones malignas no se iniciará el tratamiento. Si no es posible realizar colonoscopia se hará una prueba de imagen abdominal antes de iniciar tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, en los últimos 5 años.
- Dependencia de soporte parenteral, debido a la resección, durante al menos 12 meses en pacientes con colon en continuidad. En el caso de pacientes con yeyunostomía terminal el período debe ser de al menos 6 meses.
- Que tenga necesidad persistente de nutrición parenteral/fluidoterapia a pesar de tratamiento optimizado
- Que esté optimizado nutricional e hidroelectrolíticamente. Debe mantener un aporte estable de fluidos para conseguir una diuresis de entre 1000-2000 ml/día con función renal y electrolitos estables, y un aporte de calorías y proteínas suficiente para mantener un peso estable y niveles adecuados de albúmina plasmática.
- El volumen y la frecuencia del soporte parenteral deben estar estables al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento con teduglutida
- Necesidad de soporte parenteral al menos tres veces por semana para cubrir necesidades calóricas, de fluidos y electrolíticas. Se valorará individualmente la necesidad en pacientes con menos necesidades, siempre que tengan dependencia de NPT durante más de 12 meses y el volumen y la frecuencia de la NPT deben estar estables al menos tres meses antes del inicio de teduglutida.
- Que desee reducir o interrumpir la nutrición parenteral/fluidoterapia
- Que esté dispuesto a administrarse diariamente la medicación por vía subcutánea (se dará hoja de información al paciente).

Considerar las preferencias del paciente y establecer **objetivos de tratamiento individuales**. En los ensayos la media de requerimientos basales semanales en adultos era de 12,9L, en pacientes más graves la respuesta es peor. Parece que los pacientes que, a priori, podrían beneficiarse más del tratamiento son los pacientes con buen pronóstico, con requerimientos de volumen de nutrición parenteral menor de 12L semanales.

Se define tratamiento optimizado cuando esté en tratamiento antidiarreico a dosis altas y dieta.

### ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO

Deben considerarse las siguientes precauciones:

#### Sobrecarga de líquido

- Los acontecimientos adversos de **sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento** y disminuyeron con el tiempo.
- Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardiaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, **especialmente durante el inicio del tratamiento**.
- Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de **aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea**. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.
- Se han observado **casos de insuficiencia cardiaca congestiva** en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con teduglutida.

Ajustes de SP en base a la diuresis de 48 horas

Diuresis	Ajustes de soporte parenteral
<1L/día u objetivo basado en a estabilización de la diuresis	↑ Volumen SP >10%
≥1 L/día pero menos que en al inicio	Si paciente deshidratado o no adecuadamente nutrido ↑ Volumen SP; si no mantener SP
Incrementos de 0 a <10% desde el inicio	Mantener el volumen de SP
Incrementos ≥ 10% sobre la basal	↓ SP > 10% desde la basal (si diuresis hasta 2 L/día) hasta la cantidad clínicamente apropiada (hasta un 30% si diuresis >2 L/día)

### Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con teduglutida.

- Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con teduglutida. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Teduglutida puede incrementar la absorción de:

- **Benzodiazepinas (alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam..)** y **agentes antipsicóticos (amitriptilina.** Se han descrito casos de deterioro mental. Monitorizar y ajustar dosis de las benzodiazepinas y los agentes psicóticos
- Agentes **antiepilépticos** (carbamacepina, etosuximida fenitoína, ácido valproico). Monitorizar y ajustar dosis de antiepiléptico
- Agentes **inmunosupresores** (tacrólimus, sirolimus, ciclosporina). Monitorizar y ajustar dosis del inmunosupresor
- Litio. Monitorizar y ajustar dosis de litio
- Antiarrítmicos (digoxina, quinidina, procainamida). Monitorizar y ajustar dosis del antiarrítmico
- Teofilina y aminofilina, monitorizar y ajustar dosis
- Warfarina y acenocumarol., monitorizar y ajustar dosis- No se deben emplear los nuevos anticoagulantes orales al no poder monitorizar cambios en su eficacia.
- Hormonas tiroideas, monitorizar y ajustar dosis.

### Patologías clínicas especiales

- Teduglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir teduglutida.

## SEGUIMIENTO Y MONITORIZACION

En todos los pacientes se debe llevar a cabo registro y seguimiento para **monitorizar la eficacia y seguridad** de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento<sup>5</sup>. Además para generar conocimiento, se dispondrá de un *“Formulario de seguimiento de paciente en*

tratamiento con medicamento huérfano alto coste: Teduglutida” que como mínimo contendrá los siguientes campos:

1. Edad
2. Años NPD
3. Peso corporal
4. IMC inicial
5. Causa SIC
6. Diagnóstico principal para resección
7. Colon en continuidad : SI completo/ Si parcial/ NO
8. Presencia de válvula ileocecal ( SI/NO)
9. Intestino remanente sano (SI/NO)
10. Dieta oral
11. NP: >3 veces semana (L sem)  Litros semana: -----
12. NP Kcal/kg/día
13. Fluidoterapia (L sem)            Líquidos orales diarios
14. Diuresis (L/día). Registro semanal
15. Débito estoma/peso heces
16. Estable. Fecha:
17. Complicaciones SIC            Fecha:
18. IF-ESPEN
19. Fecha inicio TED
20. Dosis:             Administración en el hospital     Administración domiciliaria
21. Volumen de NP inicio
22. Días sin NP inicio
23. Vol NP a las 8 semanas (% reducción)
24. Vol NP a las 16 semanas (% reducción)
25. Días sin NP a las 16 semanas
26. Vol NP a las 24 semanas (% reducción)
27. Días sin NP a las 24 semanas
28. Vol NP a las 52 semanas (% reducción)
29. Días sin NP a las 52 semanas

Pasar el cuestionario de calidad de vida SBS-QoL al inicio, 6 meses, al año y a los dos años.

### SUSPENSION/RETIRADA DE TRATAMIENTO

El tratamiento se debe **interrumpir** si:

- No se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente
- No se alcanza OBJETIVO TERAPEUTICO a los seis meses:
  - Reducción soporte nutricional parenteral al menos un día/semana
  - Independencia/autonomía de soporte nutricional parenteral
- Se produce intolerancia debido a efectos adversos, aparición de neoplasia, insuficiencia cardiaca congestiva.
- Evaluar la necesidad de continuar tratamiento en caso de colecistitis, colangitis



Se valorará en aquellos pacientes que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal en los que se prevea una respuesta a más largo plazo la necesidad de suspender a los nueve meses.

### REINICIO DE TRATAMIENTO

El tratamiento se debe reiniciar Si:

- Cuando la suspensión ha sido por insuficiencia cardiaca descompensada, y se ha optimizado tanto el tratamiento de la misma como el volumen del soporte parenteral
- Cuando la suspensión del tratamiento se ha producido por un proceso intercurrente agudo no relacionado directamente con teduglutida, pero cuyo manejo puede verse dificultado por el tratamiento, una vez que dicho proceso haya sido resuelto.

## 10.-BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> CHMP Summary of positive opinion for Revestide. 21 June 2012 EMA/CHMP/390445/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002345/WC500129094.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002345/WC500129094.pdf) [Acceso: 01/06/2017]

<sup>2</sup> EMA/CHMP/525255/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Revestive (teduglutide). Procedure No.: EMEA/H/C/002345/. 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002345/WC500132928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf) [Acceso: 01/06/2017]

<sup>3</sup> EMA/CHMP/178344/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (post authorisation).Revestive Teduglutide 27 may 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002345/WC500207151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002345/WC500207151.pdf) [Acceso: 01/06/2017]

<sup>4</sup> EMA/531666/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Revestive. 26 may 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002345/WC500211148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002345/WC500211148.pdf) [Acceso: 01/06/2017]

<sup>5</sup> Ficha técnica de REVESTIVE 5 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12787001/FT\\_12787001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12787001/FT_12787001.html)

<sup>6</sup> Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, et al; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2015 Apr;34(2):171-80.

<sup>7</sup> Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Apr;30(2):173-85.

<sup>8</sup> Wanden-Berghe Lozano C, Virgili Casas N, Ramos Boluda E, Cuerda Compés C, Moreno Villares JM, et al. Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) Group Report - Home parenteral nutrition in Spain, 2016. Nutr Hosp. 2017 Nov 24;34(5):1497-1501.

<sup>9</sup> Petit LM, Girard D, Ganousse-Mazeron S, Talbotec C, Pigneur B, et al. Weaning Off Prognosis Factors of Home Parenteral Nutrition for Children With Primary Digestive Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Mar;62(3):462-8.

<sup>10</sup> Messing B, Lémann M, Landais P, Gouttebel MC, Gérard-Boncompain M, et al. Prognosis of patients with nonmalignant chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition. Gastroenterology. 1995 Apr;108(4):1005-10.

<sup>11</sup> Parrish CR, DiBaise JK. Managing the Adult Patient With Short Bowel Syndrome. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017 Oct;13(10):600-608.

<sup>12</sup> Joly F, Baxter J, Staun M, Kelly DG, Hwa YL, et al; ESPEN HAN CIF group. Five-year survival and causes of death in patients on home parenteral nutrition for severe chronic and benign intestinal failure. Clin Nutr. 2017 Jun 19. pii:S0261-5614(17)30227-3.

<sup>13</sup> Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut. 2011 Jul;60(7):902-14.

<sup>14</sup> Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology. 2012 Dec;143(6):1473-1481.e3.

<sup>15</sup> Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Feb 4;7:e142.

<sup>16</sup> A one-year, open-label study with teduglutide for subjects who completed study CL0600-021 (STEPS3). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01560403> [acceso:22/12/2017].

- 
- <sup>17</sup> Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, et al. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Aug;41(6):946-951.
- <sup>18</sup> Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors Associated with Response to Teduglutide in Patients With Short-bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology.* 2017 Nov 22. pii: S0016-5085(17)36381-3.
- <sup>19</sup> Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr.* 2017 Feb;181:102-111.e5.
- <sup>20</sup> A 24-Week Double-blind, Safety, Efficacy, and Pharmacodynamic Study Investigating Two Doses of Teduglutide in Pediatric Subjects Through 17 Years of Age With Short Bowel Syndrome Who Are Dependent on Parenteral Support. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02682381. Disponible en: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02682381?term=NCT02682381&rank=1&show\\_loc=Y#locn](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02682381?term=NCT02682381&rank=1&show_loc=Y#locn) [acceso: 31/12/2017]
- <sup>21</sup> A prospective, multi-center registry for patients with short bowel syndrome. Support. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01990040. Disponible en: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01990040?term=NCT01990040&rank=1&show\\_loc=Y#locn](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01990040?term=NCT01990040&rank=1&show_loc=Y#locn). [acceso:22/12/2017].
- <sup>22</sup> National Institute for Health Care and Excellence. Short bowel syndrome teduglutide [ID885]. In development [GID-TA10048]. Expected publication date: 25 april 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10048> [acceso: 28/12/2017]
- <sup>23</sup> Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, et al; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016 Apr;35(2):247-307.
- <sup>24</sup> Burgos Peláez R, Cuerda Compes MC, García-Luna PP, Martínez Faedo C, Mauri Roca S, Moreno Villares JM, Virgili Casas MN, Wanden-Berghe C. Teduglutida: revisión de su uso en el síndrome de intestino corto. *Nutr Hosp.* 2016 Jul 19;33(4):400. doi: 10.20960/nh.400.