



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018038429

Datum 31 juli 2018  
Betreft GVS beoordeling teduglutide (Revestive®)

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 13 februari 2018 (CIBG-18-05820) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel teduglutide (Revestive®). Aanleiding is een verzoek van de registratiehouder om dit middel te laten opnemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond na advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

#### **Uitkomsten inhoudelijke beoordeling**

Teduglutide is een glucagon-like-peptide-2 (GLP-2)-analoog geproduceerd via recombinant technologie. Revestive® (poeder voor de subcutane injectie) is geregistreerd als een weesgeneesmiddel voor de behandeling van kortedarmsyndroom (SBS) bij patiënten in de leeftijd van 1 jaar en ouder. Deze patiënten kunnen door hun darmfalen niet uitkomen met normale voeding en zijn aangewezen op parenterale voeding.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat, bij de behandeling van kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen, teduglutide een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide als toevoeging aan beste ondersteunende zorg.

Hoewel in de groep van teduglutide-gebruikers een vermindering van de parenterale ondersteuning (ruim 20% volumereductie) wordt gemeten, blijft de patiënt deels aangewezen op parenterale voeding. Bovendien is het niet duidelijk in hoeverre de gemeten effecten zijn toe te schrijven aan natuurlijke adaptatie. Tussen de groep die behandeld is met teduglutide en de controle groep kan geen verschil in kwaliteit van leven worden aangetoond.

#### **Advies: niet opnemen in het GVS**

Op basis van de inhoudelijke beoordeling adviseert het Zorginstituut om teduglutide (Revestive®) niet op te nemen in het GVS.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Endocrien, Spijsvertering &  
Stofwisseling

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
P.K. Cheung

**Zaaknummer**  
2018008004

**Onze referentie**  
2018038429

**Uw referentie**  
CIBG-18-05820

**Uw brief van**  
13 februari 2018

### **Mogelijke kandidatuur voor een traject van voorwaardelijke toelating?**

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Aan de hand van de criteria voor voorwaardelijke toelating –voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn– zijn wij nagegaan of deze interventie een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>1</sup>

Het Zorginstituut is van mening dat teduglutide geen geschikte kandidaat is voor een voorwaardelijke toelating omdat:

- 1) de fabrikant, de beroepsgroep en patiëntenvereniging geen onderbouwing hebben gegeven van de veelbelovendheid van dit middel,
- 2) er vraagtekens zijn over de haalbaarheid van eventuele onderzoeken in Nederland,
- 3) in het buitenland al onderzoeken lopen waarvan niet bekend is of deze resultaten zullen opleveren waarmee het Zorginstituut op termijn de pakketvraag kan beantwoorden.

Het Zorginstituut sluit niet uit dat we op termijn op basis van voortschrijdend inzicht een andere afweging over de veelbelovendheid kunnen maken. In dat geval zullen wij u daarvan op de hoogte stellen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Endocrien, Spijsvertering &  
Stofwisseling

**Datum**  
31 juli 2018

**Onze referentie**  
2018038429

---

<sup>1</sup> De criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).



Farmacotherapeutisch rapport teduglutide  
(Revestive®) bij de behandeling van  
kortedarmsyndroom met chronische type III  
darmfalen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 23 juli 2018

Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2017031466
Volgnummer	2018001136
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris
Auteur	mw. P.K. Cheung
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Interne Geneeskunde

## Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
fup	follow-up
IF	intestinaal falen
MCID	mimimal clinically important difference
NT	not treated (niet eerder behandeld)
ORS	oral rehydration salts (orale rehydratievloeistof)
PBO	placebo
PV	parenterale volume
RR	risk ratio
QoL	quality of life (kwaliteit van leven)
SBS	short bowel syndrome (kortedarmsyndroom)
sc	subcutaan
SMD	standard mean difference
TED	teduglutide
TPV	totale parenterale voeding
PV	parenterale volume
wk	week/weken

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 2**

### **Samenvatting 5**

### **1 Inleiding 6**

1.1 Achtergrond 6

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 10**

2.1 Zoekstrategie 10

2.2 Databases & websites 10

2.3 Selectiecriteria 10

### **3 Resultaten 11**

3.1 Resultaten literatuursearch 11

3.2 Gunstige effecten 11

3.3 Ongunstige effecten 20

3.4 Ervaring 22

3.4 Toepasbaarheid 23

3.5 Gebruiksgemak 24

3.6 Eindconclusie therapeutische waarde 25

### **4 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 27**

4.4 Voorstel nieuw advies 27

### **5 Literatuur 29**

### **Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 30**

### **Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 32**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van teduglutide bij de behandeling van kortedarmsyndroom (SBS) met chronische type III darmfalen. Teduglutide is daarbij vergeleken met placebo, beide als toevoeging aan beste ondersteunende zorg, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat, bij de behandeling van kortedarmsyndroom met chronisch type III darmfalen, teduglutide een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide als toevoeging aan beste ondersteunende zorg.

In een direct vergelijkend studie is het effect van teduglutide ten opzichte van placebo op het parenterale volume (met voeding of elektrolytenoplossing) bestudeerd. Na 24 weken behandelen is bij 63% (27/43) van de teduglutide gebruikers een volumereductie gemeten van tenminste 20% van de parenterale ondersteuning. In de controle groep bereikte 30% (13/43) van de patiënten deze resultaten. De meeste patiënten blijven echter afhankelijk van de parenterale ondersteuning.

In een eenarmige extensiestudie (zonder controle groep) met een follow-up van 2 jaar houdt het gunstige effect aan. Verder blijkt in een gepoolde analyse dat 12% (16/134) van de met teduglutide behandelde patiënten na 2 jaar behandelen kunnen stoppen met parenterale ondersteuning. Door het ontbreken van een controlegroep is het echter niet duidelijk in hoeverre verdergaande natuurlijke adaptatie heeft bijgedragen aan de gemeten effecten.

Na een behandeling tot 30 maanden met teduglutide waren de meest gerapporteerde ongunstige effecten gastro-intestinale bijwerkingen (abdominale pijn, opgeblazen gevoel, misselijkheid, braken), luchtweginfecties, reacties op de plaats van injectie en hoofdpijn. Gezien de ernst van de aandoening kunnen deze bijwerkingen als acceptabel worden beschouwd. Ongunstige effecten die gepaard gaan met de infusie zullen niet significant verminderen zolang parenterale toedieningen nodig zijn.

Verder is de kwaliteit van leven bij deze patiënten ook onderzocht in een direct vergelijkende studie. Hierbij is gebruik gemaakt van een voor SBS specifiek meetinstrument (SBS-QoL; een lagere score betekent een betere kwaliteit van leven). De MCID (minimale grens voor een klinisch relevant verschil tussen baseline en einde van de studie) is vooraf gedefinieerd op een waarde van tenminste -18,4 punten. In de studie kan geen significant verschil worden aangetoond in de kwaliteit van leven tussen de interventiegroep behandeld met teduglutide en de controle groep met placebo. Na 24 weken behandelen is het mediane verschil in de teduglutide groep (n=35) -5,9 punten, in de controle groep (n=35) is dat -1,7 punten. De gemeten effecten op de kwaliteit van leven zijn niet alleen statistisch niet significant, maar ook klinisch niet relevant.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 juli 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening<sup>1</sup>

Het kortedarmsyndroom (shortbowel syndrome; SBS) wordt gekenmerkt door een tekort aan goed functionerend darmweefsel, meestal het gevolg van uitgebreide darmoperaties. Een aantal redenen voor chirurgische darmresectie zijn:<sup>2</sup>

- darmobstructie
- (meerdere resecties ten gevolge van) recidiverende ziekte van Crohn
- infarct secundair aan vasculaire verwonding, volvulus of hypotensie
- massieve enterectomie vanwege mesenterische arteriële embolie, trombose, volvulus, trauma of resectie van een tumor
- mesenterische ischemie en vaatziekten

Na chirurgische resectie van delen van de darm kan de intestinale absorptiecapaciteit sterk verminderen. De resterende absorptiecapaciteit is afhankelijk van mate van resectie: welk deel van de darm is weggehaald en wat is de lengte van de overgebleven darm. Hierbij heeft resectie van het duodenum en ileum de grootste invloed op absorptie in vergelijking met andere delen van de dunne darm. Bij ernstige absorptieproblemen spreekt men van intestinaal falen (IF).

Volgens de Europese (ESPEN) richtlijn is er sprake van chronisch intestinaal falen als de darmfunctie zodanig is verminderd dat het minimum dat nodig is aan macronutriënten en/of water en elektrolyten niet kan worden geabsorbeerd en dat intraveneuze suppletie [van voeding en vloeistof] vereist is om gezondheid en/of groei te kunnen handhaven.<sup>1</sup>

SBS kan gepaard gaan met IF, maar dit is niet de enige oorzaak van darmfalen. De vijf belangrijkste pathofysiologische condities voor IF zijn:

- kortedarmsyndroom
- intestinale fistula
- intestinale dysmotiliteit
- mechanische obstructie
- uitgebreide mucosale aandoeningen van de dunne darm

Na chirurgische resectie van de darm bij SBS kan de resterende darm spontaan functies overnemen van het verwijderde deel. Dit kan plaatsvinden door vergroting van de absorberende oppervlak van de darm en/of door vertraging van de darmpassage. Dit spontane aanpassingsvermogen wordt intestinale adaptatie genoemd. De natuurlijke adaptatie wordt over het algemeen gezien gedurende 1-2 jaar na darmresectie bij 20-50% van de patiënten en is afhankelijk van de karakteristieken van het chronische darmfalen.<sup>1</sup>

Ernstig intestinaal falen is een complexe klinische en fysiologische situatie die een multidisciplinaire aanpak door een ervaren team noodzakelijk maakt.

Bij een klein aantal zorgvuldig geselecteerde patiënten met SBS-IF kan een darmfunctie-verbeterende operatie worden overwogen. Voor een enkele in aanmerking komende patiënt kan intestinale transplantatie worden overwogen al wordt dit beschouwd als een laatste redmiddel bij SBS-IF-patiënten.

### 1.1.2 Symptomen

Het belangrijkste gevolg van SBS-IF is malabsorptie van macro- en micronutriënten, elektrolyten en water. Het tekort van vocht en elektrolyten leidt tot verhoogde inname van vocht dat echter niet door de darm kan worden opgenomen. Dit resulteert in een vicieuze cirkel leidend tot steeds ernstiger chronische diarree of extreme stoma output, soms meerdere liters per dag. De kenmerkende symptomen van SBS-IF zijn dan ook steatorroe (ontlasting die bovenmatig veel vet bevat) en diarree, wat resulteert in gewichtsverlies, uitdroging, vitamine- en mineralen tekort, en ondervoeding.

Bij dreigende ondervoeding ontvangen patiënten totale parenterale voeding (TPV) eventueel aangevuld met intraveneuze toediening van vocht en elektrolyten. Langdurig gebruik van TPV kan gepaard gaan met zeldzame maar potentieel levensbedreigende complicaties (zoals aandoeningen aan de lever). Verder vormt de inzet van chronische parenterale voeding een zware belasting voor de patiënt met een negatieve impact op de kwaliteit van leven (Quality of life; QoL). Uit een Nederlands onderzoek is gebleken dat 45% van de patiënten die parenterale voeding thuis toegediend krijgt vanwege chronisch darmfalen, een beperkte kwaliteit van leven ervaart.<sup>3</sup>

Bij kinderen leidt intestinale malabsorptie tot afwijkingen in de normale groei.

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Het aantal mensen dat in Europa totale parenterale voeding krijgt als gevolg van chronisch darmfalen wordt, volgens de aanvrager, geschat tussen de 5 tot 20 per 1 miljoen personen. De prevalentie per land verschilt en dit is mogelijk het gevolg van de variatie in lokaal behandelbeleid. Alleen in landen waar TPV beschikbaar is kunnen patiënten met een kortedarmsyndroom een behandeling krijgen.

Uit gegevens van het DRIFT (Dutch Registry of Intestinal Failure and intestinal Transplantation) register was de Nederlandse prevalentie van het aantal mensen met chronisch darmfalen op 1 januari 2013 11,62 per 1 miljoen personen. Bij volwassenen gaat het dan om 12,24 per miljoen personen en bij kinderen om 9,56 per miljoen personen. Hierbij wordt bij 75 volwassenen en 14 kinderen het chronisch darmfalen veroorzaakt door het kortedarmsyndroom.<sup>4</sup> Gegevens over de incidentie zijn niet bekend.

### 1.1.4 Ernst

Volgens de ESPEN richtlijn<sup>[1]</sup> kan intestinaal falen worden ingedeeld in 3 typen (functionele classificatie):

Type I	Acute, kortdurend en meestal spontaan uitdovende ziekteproces ( <i>self-limiting</i> ).
Type II	Verlenging van de acute aandoening, meestal bij metabool instabiele patiënten. Vereist complexe, multidisciplinaire zorg en intraveneuze suppletie van voeding over een periode van weken tot maanden.
Type III	Chronische toestand bij metabool stabiele patiënten. Intraveneuze suppletie van voeding is nodig gedurende maanden tot jaren. Het kan zowel reversibel of irreversibel zijn.

### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Het belangrijkste behandeldoel bij patiënten met IF is het in balans houden van voeding en vocht en te zorgen voor zo weinig mogelijk complicaties.

Momenteel bestaat de standaard van zorg voor patiënten met korte darmsyndroom met chronisch type III darmfalen (SBS-IF) in Nederland voornamelijk uit ondersteunende voeding (ORS, voedingsregime waaronder parenteraal voeding en intraveneuze vloeistoffen) en ondersteunende therapie (orale medicaties zoals protonpomp remmers, loperamide, etc). Patiënten met type III intestinaal falen zijn veelal meerdere dagen per week, 10-14 uur per dag gekoppeld aan een infusiepomp voor de toediening van parenterale voeding.

Verder adviseert de ESPEN richtlijn [1]:

- Patiënten met chronisch darmfalen door SBS moeten goed geïnformeerd worden over de mogelijke voor- en nadelen van de behandeling met groeifactoren.<sup>‡</sup> Deze informatie zou onder andere moeten gaan over de mogelijkheid om de behoefte aan TPV te verminderen of te stoppen, verbeteren van kwaliteit van leven, verwachte duur van de behandeling en de verwachte effecten na stopzetten van de behandeling, mogelijke bijwerkingen en risico's van de behandeling, kosteneffectiviteit van de behandeling en de noodzaak tot zorgvuldige en regelmatige controles (niveau van bewijs: laag).
- Voor zorgvuldig geselecteerde SBS-IF patiënten, die in aanmerking komen voor een behandeling met een groeifactor, is teduglutide eerste keuze (niveau van bewijs: matig).

De behandeling waarmee teduglutide wordt vergeleken is daarom placebo als toevoeging aan beste ondersteunende zorg (parenterale voeding, intraveneuze vloeistof en symptomatische orale medicaties).

#### 1.1.6 Teduglutide (Revestive®) subcutane injectie

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Revestive® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 1 jaar en ouder met kortedarmsyndroom (SBS). Na chirurgie dienen patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing.<sup>5 6 7</sup>

##### 1.1.6.2 Dosering

0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per dag via een subcutane injectie.<sup>7</sup>

##### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Het natuurlijk voorkomend humaan glucagon-like-peptide-2 (GLP-2) is een peptide dat uitgescheiden wordt door de L-cellen van de darmen waarvan bekend is dat het de intestinale en portale bloeddorstrooming verhoogt, de maagzuursecretie remt en de maag-darmpmotiliteit vermindert. Teduglutide is een recombinant analoog van GLP-2. In verschillende niet-klinische onderzoeken werd aangetoond dat teduglutide de mucosale integriteit behoudt door herstel en normale groei van de darm te bevorderen (toename van villushoogte en cryptediepte).

##### 1.1.6.4 Bijzonderheden

- Revestive® (teduglutide) is sinds 2012 geregistreerd als een weesgeneesmiddel.
- De behandeling met teduglutide dient niet gestart te worden totdat het redelijk

---

<sup>‡</sup> Op dit moment zijn 2 groeifactoren goedgekeurd voor een toepassing bij SBS patiënten: het groeihormoon somatropine is alleen geregistreerd in de Verenigde Staten en de GLP-2 analoog teduglutide is geregistreerd zowel in de VS als in Europa. Volgens de registratiehouder hebben experts bevestigd dat groeihormoon (somatropine) niet wordt gebruikt bij de behandeling van patiënten met SBS-IF in Nederland.

is aan te nemen dat de patiënt stabiel is na een periode van intestinale aanpassing. Vóór de start van de behandeling dient een optimalisatie en stabilisatie te gebeuren van de intraveneuze vocht- en voedingsondersteuning.<sup>7</sup> In de klinische studies duurde de stabilisatieperiode voor volwassenen 12 maanden na operatie, bij kinderen is dat 3 maanden.

- Het behandelingseffect moet na 6 maanden geëvalueerd worden. Wanneer er na 12 maanden geen algemene verbetering is bereikt, dient het nut van voortzetting van de behandeling opnieuw overwogen te worden. De behandeling moet stopgezet worden wanneer geen algemene verbetering van de toestand van de patiënt bereikt wordt.<sup>7</sup>

## **1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek**

### *1.2.1 Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van teduglutide (Revestive®) bij kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen vergeleken met placebo, beide als toevoeging aan beste ondersteunende zorg?

### *1.2.2 Patiëntenpopulatie*

Patiënten  $\geq$  1 jaar met korte darmsyndroom met type III darmfalen.

Na chirurgie dienen de patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing.

### *1.2.3 Interventie*

Teduglutide 0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per dag subcutaan toegediend.

### *1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Placebo, als toevoeging aan beste ondersteunende zorg.

### *1.2.5 Relevante uitkomstmaten*

Voor SBS-IF zijn geen algemeen aanvaarde uitkomstmaten beschikbaar. Ook is er geen EMA richtlijn waarin de uitkomstmaten worden beschreven.

De CHMP van de EMA heeft bij de beoordeling voor markttoelating [5] de volgende uitkomstmaten betrokken:

- het percentage patiënten bij wie ten minste 20% reductie in het parenterale volume (PV) werd bereikt in week 20 en aanhoudt tot week 24. Onder parenterale volume wordt verstaan parenteraal voeding én intraveneuze vloeistoffen
- Absolute vermindering van parenteraal volume op week 24 in liters per week
- Percentage patiënten die één of meer dagen minder PV nodig hebben
- Kwaliteit van leven

Zorginstituut acht de kwaliteit van leven een cruciale uitkomstmaat. Reductie van parenterale volume (zoals ten minste 20% vermindering van de volume van de parenterale toedieningen) is een samengestelde maat die als surrogaat uitkomstmaat voor de kwaliteit van leven kan dienen.

### *1.2.6 Relevante follow-up duur*

Tenminste 24 weken.

### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken*

Dubbelblinde, gerandomiseerde studie. Verder worden de vervolgstudies van deze RCT ook betrokken bij de beoordeling.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

'Teduglutide'[All field] OR "Revestive" [All field] AND "short bowel syndrome"[MeSH Terms] AND English [lang].

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot 2 maart 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen:

- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (<https://www.mdl.nl/>)
- Stichting Darmfalen (<https://www.darmfalen.nl/>)

Dit heeft niet geleid tot het vinden van een Nederlandse richtlijn voor de behandeling van SBS-IF.

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Inclusie: RCT's of systematische review met meta-analyse.
- Exclusie: abstracts waarvan de studies niet nader zijn omschreven zoals in de EPAR.

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 RCT's en 6 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 2.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Kenmerken geïnccludeerde studie

Teduglutide bij volwassen patiënten met SBS-IF type 3 is onderzocht in 2 fase 3 multicenter RCT's en direct vergeleken met placebo.

Na screening doorlopen de patiënten eerst een optimalisatie/stabilisatie fase waarin de parenterale voeding en intraveneuze vloeistoffen worden geoptimaliseerd waarbij de urine productie in de gaten wordt gehouden (1-2 liter per dag). Dit om zeker te stellen dat alle patiënten vóór de behandeling een stabiele, minimale niveau van parenterale ondersteuning ontvangen en dat ook verdragen, met adequate hydratatie zoals afgeleid uit de hoeveelheid urine. Daarna worden de patiënten gerandomiseerd en ingedeeld in de interventiearm met teduglutide of in de controlearm met placebo.

Na het afronden van de oorspronkelijke RCT's van 24 weken komen alle patiënten (zowel uit de interventiegroep als uit de controle groep) in aanmerking voor een behandeling met teduglutide. In de open label eenarmige vervolgstudies worden de langere termijn effecten (1 of 2 jaar) van teduglutide nader onderzocht.

#### RCT

- In de studie CL0600-004 (Jeppesen 2011) zijn 2 doseringen van teduglutide onderzocht (0,1 mg/kg/dag en 0,05 mg/kg/dag) t.o.v. placebo.<sup>15</sup> Op basis hiervan is de dosering voor de opzet van de STEPS studie bepaald op 0,05 mg/kg/dag.
- De hoofdstudie voor de registratie is de STEPS studie (CL0600-020; Jeppesen 2012).<sup>12</sup>

Omdat uiteindelijk alleen de dosering van 0,05 mg/kg/dag 1x per dag subcutaan is geregistreerd, worden alleen resultaten van teduglutide met deze dosering weergegeven.

Kwaliteit van leven is onderzocht in een fase 3 studie (met de patiëntenpopulatie van STEPS; 24 weken) met behulp van een voor SBS specifieke vragenlijst (SBS-QoL™).<sup>8</sup> In deze studie is de MCID (minimal clinically important difference) vooraf vastgesteld op -18,4 punten op de totale score (lagere score is betere kwaliteit van leven).<sup>14</sup>

Verder is teduglutide bij kinderen ook onderzocht in een open label fase 3 studie. Hierin zijn 3 doseringen van teduglutide bestudeerd (0,0125; 0,025 of 0,05 mg/kg/dag eenmaal per dag subcutaan).<sup>17</sup>

Voor een gedetailleerde uiteenzetting van de kenmerken van de geïnccludeerde studie zie **bijlage 1**.

#### 3.2.2 Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de GRADE-methode. Eerst is de interne kwaliteit van de studie beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van de *risk of bias* checklist voor RCTs. De kwaliteit van het bewijs staat

per uitkomstmaat en per kwaliteitscriterium, voorzien van argumenten, weergegeven in **Tabel 1**. In de volgende paragraaf zijn de resultaten van de cruciale en belangrijke uitkomstmaten uitgeschreven.

### 3.2.3 Evidentie gunstige effecten

#### Cruciale uitkomstmaat: Kwaliteit van leven

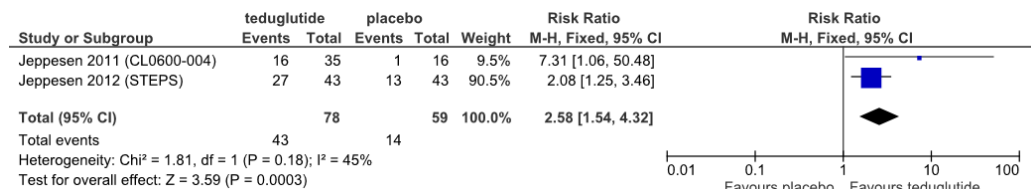
Tussen de groep die teduglutide 0,05 mg/kg eenmaal per dag sc gebruikte versus de placebo groep kan geen statistisch significant verschil worden aangetoond in de overall score voor kwaliteit van leven, zoals gemeten met de SBS-QoL ( $p=0,23$ ).<sup>14</sup> De mediane verandering bedroeg respectievelijk -5,9 punten in de teduglutide groep (baseline 79,7 punten) en -1,7 punten in de placebo groep (baseline 73,7 punten). Een lagere score betekent een betere kwaliteit van leven.

Het verschil tussen voor- en na de behandeling met teduglutide is wel statistisch significant (79,7 punten op baseline en 69,0 punten op  $t=24$  weken).<sup>14</sup> Echter, ook dit verschil bereikte niet de vooraf gedefinieerde MCID van tenminste -18,4 punten. De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van teduglutide 0,05 mg/kg/dag sc 1x daags op de kwaliteit van leven is weergegeven in **Tabel 1**.

Belangrijke uitkomstmaat (surrogaat voor QoL): Percentage responders (definitie: reductie van parenterale volumens met tenminste 20%; einde van de follow-up t.o.v. baseline).

Toediening van teduglutide 0,05 mg/kg/dag sc resulteert in een statistisch significant verschil in het aantal responders, ten opzichte van placebo. Een patiënt wordt als een responder gerekend als deze een reductie van tenminste 20% in het parenterale volume (PV) heeft bereikt in week 20, die aanhoudt tot week 24. Onder parenterale volume wordt verstaan parenteraal voeding én intraveneuze vloeistoffen.

Na een behandeling van 24 weken bedroeg het percentage responders in de teduglutide groep 63% (27/43) en 30% in de placebo groep (13/43) (STEPS studie, Jeppesen 2012).<sup>12</sup> In de CL0600-004 studie (Jeppesen 2011) is het percentage responders 46% in de teduglutide groep (16/35) respectievelijk 4% (1/16) in de controle placebo groep.<sup>15</sup> Het verschil tussen de interventiearm en de controle arm is in beide onderzoeken statistisch significant. De risk ratio van de gepoolde data is berekend op 2,58 (95% BI: 1,54-4,32).



De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van teduglutide 0,05 mg/kg/dag 1x per dag subcutaan op de proportie responders is weergegeven in **Tabel 1**.



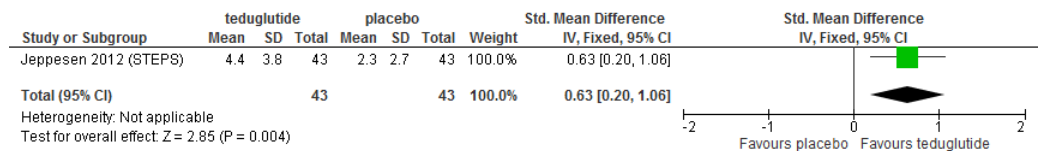
Bij voortzetting van de behandeling met teduglutide 0,05 mg/kg/dag in de extensiestudies houden de gunstige effecten aan: in de STEPS 2 studie van 2 jaar bedroeg het percentage responders 74% (48/65) en in de CL0600-005 studie van 1 jaar is dat 68% (17/25).<sup>13 16</sup>

*Belangrijke uitkomstmaat (surrogaat voor QoL): gemiddelde van de absolute vermindering in parenterale volume (einde van de follow-up t.o.v. baseline).*

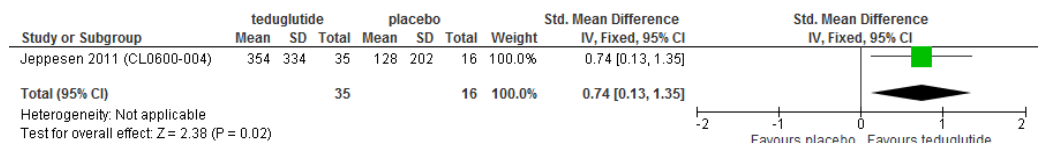
Toediening van teduglutide 0,05 mg/kg/dag sc resulteert in een statistisch significant verschil in de benodigde parenterale volumes (parenterale voeding en intraveneuze vloeistoffen), ten opzichte van placebo.

Na 24 weken behandeling (STEPS studie) gebruikte de groep met teduglutide minder PV (4,4±3,8 liters per week minder; baseline: 12,9±7,8 liters/week; gemiddelde ±sd). De volume reductie is hiermee 32%±19%.<sup>12</sup>

Bij de controle placebo groep is een afname in PV ook aanwezig maar dat is lager: deze groep gebruikt na 24 weken 2,3±2,7 liters/week minder PV (baseline: 13,2±7,4) wat overeenkomt met 21%±25%. De SMD (*standard mean difference*) is berekend op 0,63 (95% BI: 0,20-1,06).



In de CL0600-004 studie is een andere meeteenheid gebruikt, de volume reductie in deze studie is uitgedrukt in milliliters per dag in plaats van liters per week.<sup>15</sup> De gegevens (range, standaard deviatie) kunnen hierdoor niet zondermeer worden gepoold met de gegevens uit de STEPS studie. Ook in de CL0600-004 studie is een verschil gemeten in parenterale volume ten gunste van de interventiearm. Na 24 weken behandeling met teduglutide 0,05 mg/kg/dag is de PV in de teduglutide groep afgenomen met 354±334 ml/dag (baseline: gemiddeld 1374 ml/dag, range 639). Bij de controle groep is de afname in PV na 24 weken 128±202 ml/dag (baseline: 1531 (874)). De SMD is hiermee berekend op 0,74 (95% BI: 0,13- 1,35).



De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van teduglutide 0,05 mg/kg/dag sc 1x daags op de gemiddelde afname in parenteraal volume is weergegeven in **Tabel 1**.

In de (open label) extensiestudies houden deze gunstige effecten (een minder groot behoefte aan parenterale voeding en intraveneuze vloeistoffen) na een behandeling van teduglutide aan. Door het ontbreken van een placebo groep in deze vervolgstudies kunnen de effecten van teduglutide echter niet worden afgezet tegenover een controle groep. Het is dus onduidelijk in hoeverre de natuurlijke adaptatie heeft bijgedragen aan de gemeten effecten. Een overzicht van de resultaten van de vervolgstudies, alsook de hierboven genoemde data van de RCT's, is hieronder weergegeven.

Studie (fup)		PV volume baseline	Volume vermindering einde fup	%	SMD
STEPS (24 wk) [12]	TED n=43	12,9±7,8 liters/week	4,4±3,8 liters per week	32%±19%	0,63 (95% BI:0,20-1,06)
	PBO n=43	13,2±7,4	2,3±2,7	21%±25%	
004 (24 wk) [15]	TED N=35	1374 ml/dag, 639 (gemid, range)	354±334 ml/dag	Ong. 26% <sup>§</sup>	0,74 (95% BI: 0,13- 1,35)
	PBO N=16	1531 (874)	128±202 ml/dag	Ong. 8% <sup>§</sup>	
STEPS 2 (2 jaar) [12]	TED/TED n=37		7,6±4,9 (liters/week; gemid±sd)	66%	
	PBO/TED n=39		3,1±3,9	28%	
	NT/TED n=12		4,0±2,9	39%	
005 (1 jaar) [16]	TED n=25	9,8 (4,37)	4,9 liters/week	52%	

TED (teduglutide 0,05 mg/kg/dag sc 1 maal per dag); PBO (placebo); NT (*not treated before*); fup: follow-up duur.

Het effect van teduglutide is ook onderzocht bij kinderen.<sup>17 6</sup> In een kleine open label multicenter fase 3 studie worden 42 kinderen van 1-17 jaar met SBS onderzocht. 15 kinderen hebben teduglutide 0,05 mg/kg/dag gekregen en de controle groep (met beste ondersteunende zorg) bestaat uit 5 kinderen.

De gunstige effecten op het verminderen van parenteraal volume kan ook hier worden waargenomen. Na 12 weken behandelen met teduglutide 0,05 mg/kg/dag eenmaal daags sc is het parenterale volume voor deze groep kinderen, uitgedrukt in mediaan (min; max), verminderd met 1,3 (-11,0; 1,0) liters/week. In de controle groep is de parenterale volume praktisch niet veranderd, namelijk 0 (0,3; 1,4) l/wk.

<sup>§</sup> Door het ontbreken van de juiste brondata is een exacte percentage niet te berekenen. De getoonde percentages zijn daarom schattingen.

<b>Tabel 1. GRADE evidence profiel van teduglutide 0,05 mg/kg/dag sc (Revestive®) vs placebo bij patiënten met SBS-IF type 3</b>											
<b>Certainty assessment</b>							<b>Samenvatting resultaten</b>				
<b>Aantal deelnemers (studies) Follow-up</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistentie</b>	<b>Indirect bewijs</b>	<b>Onnauwkeurigheid</b>	<b>Andere factoren</b>	<b>Kwaliteit van bewijs</b>	<b>Resultaten</b>		<b>Relatief effect (95% BI)</b>	<b>Absoluut effect</b>	
							<b>placebo</b>	<b>teduglutide</b>		<b>placebo</b>	<b>teduglutide vs placebo</b>
<b>Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: SBS-QoL schaal (lager is beter; MCID 18,4))</b>											
70 (1 RCT)	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	⊕⊕⊕○ REDELIJK	Het mediane verschil tussen baseline en week 24 is -1,7 punten (placebo) versus -5,9 punten (teduglutide). Verschil is niet significant (P=0,23).				
<b>Kwaliteit van leven [zoals gemeten met parenteraal volume; definitie responders: patiënten met ten minste 20% volume reductie t.o.v. baseline] (follow up: 24 weken; vastgesteld met: liters/week).</b>											
137 (2 RCT's)	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	14/59 responders (23,7%)	43/78 responders (55,1%)	<b>RR 2,58</b> (1,54 tot 4,32)	237 per 1.000	<b>375 meer per 1.000</b> (128 meer tot 788 meer)
<b>Kwaliteit van leven [zoals gemeten met parenteraal volume; absolute vermindering van parenterale volume t.o.v. baseline] (follow up: 24 weken; vastgesteld met: liters/week)</b>											
86 (1 RCT)	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>b,d</sup>	niet gevonden	⊕⊕○○ LAAG	-2,3 L/wk	-4,4 L/wk	-	-	<b>SMD 0,63 SD meer</b> (0,2 meer tot 1,06 meer)

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

### **Toelichting:**

- a. Er is een licht verschil in het gebruik van antidiarree middelen bij baseline van de STEPS studie. In de teduglutide groep gebruikten 51% van de patiënten deze middelen en in de placebo groep is 37%. Bij de randomisatie moet men rekening houden met een veelheid aan parameters. Het ligt niet in de verwachting dat dit verschil in het gebruik van antidiarree middelen zal leiden tot een belangrijke overschatting of onderschatting van de effecten. Daarom is niet afgewaardeerd voor risk of bias.
- b. Het gaat om een kleine groep patiënten met verschillende pathologieën voor SBS. Daardoor kan een kleine verschuiving al leiden tot een andere puntschatting en betrouwbaarheidsinterval. De uitkomsten zijn dus instabiel. Verder zijn in de STEPS studie van 24 weken in totaal 7 mensen uitgevallen: 3 (7%) in de teduglutide groep en 4 (9%) in de placebo groep. Om die reden hebben we onnauwkeurigheid met een punt afgewaardeerd.
- c. Parenteraal volume (een samengestelde maat met parenterale voeding en intraveneuze vloeistof) is een surrogaat uitkomstmaat voor kwaliteit van leven. Daarnaast zijn er twijfels over de klinische relevantie van het gekozen afkappunt van 20% afname. In afwachting van eventuele onderbouwing [partijen zijn gevraagd om informatie] hebben we indirect bewijs vooralsnog met een punt afgewaardeerd en niet twee.
- d. De klinisch relevante grens (SMD) overschrijdt de 0,5 in de STEPS studie. Een beperking hierbij is dat de resultaten uit de CL0600-004 studie niet gepoold kunnen worden omdat er andere eenheden zijn gebruikt. Omrekenen is lastig zonder de onderliggende data. De berekende SMD van de CL0600-004 studie is 0,74 (95%BI 0,13-1,35). Ook deze overschrijdt de grens van 0,5. De resultaten van beide studies komen wel overeen en wijzen naar dezelfde richting. Daarom geen extra puntenafrek. De onnauwkeurigheid wordt hier, samen met punt b, met 1 punt afgewaardeerd.

### 3.2.4 Discussie

Mensen met darmfalen (al of niet veroorzaakt door SBS) hebben door een verminderde darmfunctie onvoldoende absorptievermogen om voldoende nutriënten uit normale voeding te halen. Patiënten met SBS-IF type III zijn afhankelijk van parenteraal toegediende voeding en/of vloeistof en dat heeft negatieve gevolgen op hun kwaliteit van leven.

Hoewel de darm na enige tijd natuurlijke adaptatie kan vertonen (de resterende darm neemt spontaan de functies over van het verwijderde deel) is de patiënt vaak afhankelijk van parenterale ondersteuning. In de praktijk betekent dat de patiënt meerdere dagen per week en gedurende meerdere uren aangesloten is aan de pomp voor infusie van voeding en vocht.

In de klinische studies zijn de gunstige effecten van teduglutide bij patiënten met SBS-IF type 3 direct vergeleken met placebo, beide als toevoeging aan beste ondersteunende zorg.

De kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat) is onderzocht met een SBS-specifiek meetinstrument.<sup>14</sup> De SBS-QoL vragenlijst bevat 17 items en wordt gescoord via een 100 mm VAS score.<sup>8</sup> Deze vragenlijst wordt tijdens de studie door de patiënt meerdere keren ingevuld: 2 keer tijdens de stabilisatiefase en 6 keer tijdens de behandelingsfase.

Toepassen van teduglutide 0,05 mg/kg/dag (1 maal per dag subcutaan toegediend) leidde niet tot een betere kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Hoewel de patiënt aan het einde van de follow-up een betere kwaliteit van leven rapporteerde dan vóór de behandeling, kan er geen statistisch significant verschil worden aangetoond tussen een behandeling van 24 weken met teduglutide in vergelijking met placebo. Verder zijn de gemeten scores (een verschil van -5,9 punten in de interventiearm respectievelijk -1,7 punten in de controle groep na een behandeling van 24 weken) kleiner dan de vooraf gestelde grens van tenminste -18,4 punten (MCID).<sup>14</sup> Met andere woorden: de gemeten effecten op QoL zijn niet alleen statistisch niet significant, maar ook klinisch niet relevant.

Deze bevinding is in lijn met de uitkomsten van een andere studie: in de CL0600-004 is kwaliteit van leven onderzocht met generieke meetinstrumenten (SF-36, EuroQol-5D en IBDQ). Ook daar is men tot de conclusie gekomen dat de overall resultaten niet wijzen op een significant effect op kwaliteit van leven na toepassen van teduglutide. De gemeten resultaten van de 004 studie zijn helaas niet getoond in het artikel.<sup>15</sup>

Ondanks het feit dat er in de studies geen verschil in de kwaliteit van leven kan worden gemeten, zijn andere gunstige effecten van teduglutide gevonden. In de groep die behandeld is met teduglutide 0,05 mg/kg/dag (1 maal per dag subcutaan toegediend), als toevoeging aan beste ondersteunende zorg, werd een lagere behoefte aan parenterale ondersteuning gevonden in vergelijking met placebo.

In de studies is de primaire uitkomstmaat gedefinieerd als het percentage patiënten (responders) die een reductie van tenminste 20% in het parenterale volume (PV) heeft bereikt in week 20, die aanhoudt tot week 24. Onder parenterale volume wordt verstaan parenteraal voeding én intraveneuze vloeistoffen.

Na 24 weken behandelen bereikte 63% van de teduglutide gebruikers de primaire uitkomstmaat. In de controle groep met placebo bereikte 30% mensen deze resultaten. Ondanks het grote effect dat werd gezien in de controle groep is het verschil tussen beide onderzoeksgroepen significant (RR 2,58; 95% BI: 1,54-4,43).

In de extensiestudie met een follow-up van 2 jaar houdt dit gunstige effect aan: daar bereikte 74% (48/65) van de met teduglutide behandelde patiënten de primair uitkomstmaat en hebben dus 20% of minder parenterale volume nodig als vóór de behandeling. Helaas ontbreekt hier een controle groep (dit is een single arm open label onderzoek waarbij alle deelnemers met teduglutide zijn behandeld) waardoor een vergelijking met placebo niet mogelijk is. Het is dus niet bekend in hoeverre de gemeten gunstige effecten van teduglutide kunnen worden toegeschreven aan natuurlijke adaptatie, waarvan bekend is dat deze afhankelijk is van de karakteristieken van het chronische darmfalen.<sup>9</sup>

De absolute reductie in parenteraal volume in de STEPS studie (24 weken) is gemiddeld  $4,4 \pm 3,8$  liters/week ( $32\% \pm 19\%$ ) voor de interventiegroep met teduglutide, in de controle groep is dat  $2,3 \pm 2,7$  liters/week ( $21\% \pm 25\%$ ).

In de extensiestudie (STEPS 2) verschilt het effect van teduglutide in de subgroepen. In de groep die in de initiële STEPS studie al is behandeld met teduglutide (dus in totaal 30 maanden blootgesteld aan teduglutide) is de grootste volume reductie waargenomen ( $7,6 \pm 4,9$  liters/week). De groep die eerste placebo hebben gekregen in de STEPS studie en in het vervolgstudie alsnog worden behandeld met teduglutide (24 maanden teduglutide) heeft een volume reductie van  $3,1 \pm 3,9$  liters per week. En de laatste groep betreft nieuwe patiënten die niet eerder zijn betrokken bij de studie: zij hebben na 24 maanden behandeling met teduglutide gemiddeld  $4,9 \pm 2,9$  liters minder parenterale volume per week nodig. Voor een overzicht zie ook tabel op pagina 14 van 32.

Patiënten die de STEPS 2 hebben afgerond komen in aanmerking voor deelname aan de STEPS 3 studie.<sup>10</sup> Dit is een kleine open-label 1 jaar durende vervolgstudie met 14 patiënten, opgezet om de veiligheid van teduglutide verder te evalueren. Voor de data analyse is de studiepopulatie van STEPS 3 gestratificeerd naar 2 subgroepen op basis van de behandelduur. In de studieprotocol (NCT01560403) is uitkomstmaat parenterale volume niet opgenomen. In het artikel van Seidner et al [10] zijn gegevens over parenterale volume wel gerapporteerd, maar niet in de vorm van een afname van tenminste 20%.

In de groep van patiënten die in totaal maximaal 42 maanden teduglutide hebben gekregen (6 maanden in STEPS, 2 jaar in STEPS 2 en 1 jaar in STEPS 3;  $n=5$ ) is een reductie van de parenterale volume van 9,8 liter/week (s.d. 14,4) gemeten. Bij patiënten die maximaal 36 maanden worden behandeld met teduglutide (2 jaar in STEPS 2 en 1 jaar in STEPS 3;  $n=9$ ) is een reductie van 3,9 liter/week (s.d. 2,8) gemeten. Verder zijn er 2 patiënten tijdens deze studie onafhankelijk geworden van parenterale voeding.

Dit beeld komt overeen met de bevindingen van de STEPS 2 ( $7,6 \pm 4,9$  liters/week voor de TED/TED groep en  $3,1 \pm 3,9$  liter per week voor de PBO/TED groep). Het is opvallend dat een jaar langer behandelen met teduglutide niet heeft geleid tot een verdere verbetering van de PBO/TED groep. Er is nog een verschil te zien in het bereikte effect tussen de groepen. Door de beperkte opzet van de studie (zoals het ontbreken van een controle groep) en het kleine patiënten aantal kan geen onderbouwde conclusie worden getrokken.

In de STEPS 3 studie zijn geen gegevens te vinden over kwaliteit van leven.

### Discussiepunten

- Mensen met SBS-IF type 3 zijn afhankelijk van parenterale voeding, meestal meerdere uren per dag en meerdere dagen per week. Resultaten van klinische studies laten zien dat teduglutide de behoefte aan parenterale voeding in intensiteit kan doen afnemen, maar het grootste deel van de patiënten is en blijft afhankelijk van parenterale toedieningen.
- Het is vreemd dat de beoogde gunstige effecten van teduglutide, gemeten als afname in de volume van de parenterale toedieningen, zich niet vertaalt naar een betere kwaliteit van leven voor de patiënt. Er kan namelijk geen verschil in QoL worden gemeten in de studie na een behandeling van 24 weken met teduglutide in vergelijking met placebo. Een verbetering door natuurlijke adaptatie, te korte follow-up duur, een patiënten populatie die heterogeen van aard is zijn parameters van invloed. De aanvrager heeft 2 abstracts aangeleverd waarin subgroepen werden onderzocht. Echter, deze informatie is te preliminair om te kunnen betrekken bij de beoordeling. Er is aanvullend onderzoek nodig om de effecten van teduglutide op de langere termijn aan te tonen.
- Parenteraal volume is een samengestelde maat en bestaat uit parenteraal voeding en intraveneus vloeistof. Het is dus niet duidelijk wat het precieze effect is van teduglutide op de individuele parameters.
- De definitie voor een respons (een afname in parenterale volume met ten minste 20% aan het einde van de follow-up) lijkt geen geschikte surrogaat uitkomstmaat voor kwaliteit van leven omdat een correlatie tussen deze 2 niet kan worden gevonden. Dat een patiënt met SBS-IF gebaat is als hij/zij minder vaak of minder lang aangesloten hoeft te zijn aan de infusiepomp lijkt duidelijk. Maar de vraag hoeveel deze volumereductie moet zijn om te kunnen spreken van een klinisch relevant effect, met als doel de kwaliteit van leven te verbeteren, is nog niet beantwoord. Aanvullende informatie over kwaliteit van leven op de langere termijn is nodig.
- In de STEPS studie van 24 weken hebben 8% (7/86) van de patiënten de studie niet afgerond (3 in de teduglutide groep en 4 in de placebo groep). In de 2 jaar durende STEPS 2 is de uitval groter, namelijk 26%: 23/88 bereikten niet het einde van de studie. Dit kan leiden tot vertekening van de resultaten.
- Voordat patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met teduglutide horen ze optimaal te zijn behandeld met ondersteunde zorg. Hieronder vallen symptomatische orale medicaties zoals maagzuurremmers of antidiarree middelen. Het valt op dat de deelnemers aan de STEPS studie slechts gedeeltelijk hiermee worden behandeld. Antisecretoire middelen worden door ongeveer de helft van de deelnemers gebruikt (58% in de teduglutide groep en 51% in de placebo groep). Het gebruik van antidiarree middelen in de teduglutide groep is 51% bij baseline, maar in de placebogroep is dat lager, namelijk 31%. Onduidelijk is in hoeverre dit overeenkomt met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het gebruik van deze comedicaties op t=24 weken is echter niet gerapporteerd. Er is ook geen informatie te vinden over het gebruik van orale rehydratievloeistoffen (ORS).
- Het aantal mensen dat na 24 weken behandelen met teduglutide kunnen stoppen met parenterale ondersteuning is nul, maar na 2 jaar behandelen is dat 13 (15%) in STEPS 2.<sup>13</sup> In de posthoc analyse met gepoolde data van Iyer et al. [11] is geconcludeerd dat, na 89 weken behandeling met teduglutide, 12% (16/134) van de patiënten met SBS-IF enterale autonomie terug kreeg en

onafhankelijk wordt van parenterale toediening van voedsel of vloeistof. Ook hier ontbreekt data van een controlegroep en hiermee het effect van natuurlijke adaptatie.

### 3.2.5 Conclusie

Het toepassen van teduglutide 0,05 mg/kg lichaamsgewicht, 1 maal per dag subcutaan toegediend en als toevoeging aan beste ondersteunende zorg bij patiënten met kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen, is in direct vergelijkende onderzoeken vergeleken met placebo.

Na 24 weken behandelen kan geen significant verschil worden aangetoond in de kwaliteit van leven tussen de interventiegroep met teduglutide en de controle groep met placebo. Het mediane verschil bij de teduglutide groep (n=35) is -5,9 punten, bij de controle groep (n=35) is dat -1,7 punten. Bij de studie naar kwaliteit van leven is gebruik gemaakt van een voor SBS specifiek meetinstrument (SBS-QoL). De MCID (minimale grens voor een klinisch relevant verschil tussen baseline en einde van de studie) is vooraf gedefinieerd op een waarde van -18,4 punten. De gemeten effecten op de kwaliteit van leven zijn niet alleen statistisch niet significant, maar ook klinisch niet relevant.

In de groep die is behandeld met teduglutide is een afname in de volume van de parenterale toedieningen gemeten. Na 24 weken behandelen heeft 63% (27/43) van de mensen die teduglutide gebruikte een reductie van de parenterale volume met ten minste 20%. In de controle groep met placebo bereikte 30% (13/43) mensen deze resultaten. De meeste patiënten blijven echter afhankelijk van de parenterale ondersteuning.

In een eenarmige extensiestudie (zonder controle groep) met een follow-up van 2 jaar houdt het gunstige effect aan. Verder blijkt in een gepoolde analyse dat 12% (16/134) van de met teduglutide behandelde patiënten na 2 jaar behandelen kunnen stoppen met parenterale ondersteuning. Door het ontbreken van een controlegroep is het echter niet duidelijk in hoeverre verdergaande natuurlijke adaptatie heeft bijgedragen aan de gemeten effecten.

## 3.3 Ongunstige effecten

### 3.3.3 Evidentie

De ongunstige effecten van teduglutide zijn onderzocht bij 109 patiënten met SBS die gedurende 24 weken werden behandeld met doses van 0,05 mg/kg/dag en 0,10 mg/kg/dag.<sup>7</sup>

De meest frequent voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd in de STEPS studie [12], waren:

Bijwerking	Patiënten, n (%)	
	Teduglutide; n=42	Placebo; n=43
Alle bijwerkingen	35 (83)	34 (79)
Buikpijn	13 (31)	10 (23)
Misselijkheid	12 (29)	8 (19)



Gastrointestinale stoma verandering*	10 (24)	3 (7)
Opgezette buik	9 (21)	1 (2)
Systemische infectie lange lijn #	7 (17)	7 (16)
Perifere oedeem	7 (17)	2 (5)
Urineweg infectie	6 (14)	4 (9)
Flatulentie	5 (12)	3 (7)
Braken	5 (12)	4 (9)
vermoeidheid	4 (10)	3 (7)
Koorts	4 (10)	4 (9)
Diarree	3 (7)	5 (12)
gewichtstoename	3 (7)	3 (7)
Dyspneu	3 (7)	0 (0)
Nasopharyngitis	3 (7)	0 (0)

\*: Stoma veranderingen zijn complicaties als melding van zwelling, groei, hypertrofie, vergroting of toegenomen omvang van de stoma of stoma-tepel; stomale mucosale ontvelling; peristomale poliepen; peristomale uitslag; peristomale inflammatoire laesie.

#: inclusief katheter gerelateerde infectie, lange lijn infectie, katheter sepsis, infectieuze trombose en bacteriëmie.

De meeste gerapporteerde bijwerkingen zijn mild of matig van aard. In een open-label lange termijn vervolgonderzoek gedurende 30 maanden (met 0,05 mg/kg/dag teduglutide) zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aangetroffen.<sup>13</sup>

In de studies staakte 10 (9,2%) patiënten die met teduglutide gebruikte voortijdig de behandeling: 8 mensen die behandeld zijn met 0,05 mg/kg/dag en 2 mensen met 0,10 mg/kg/dag. In de controle groep is het aantal stakers 4 (6,8%).

Toediening van teduglutide kan mogelijk aanzet geven tot de ontwikkeling van antistoffen. In de klinische onderzoeken bedroeg de ontwikkeling van antistoffen tegen teduglutide bij personen bij wie eenmaal daags 0,05 mg/kg teduglutide subcutaan werd toegediend 3% (2/60) in maand 3, 17% (13/77) in maand 6, 24% (16/67) in maand 12, 33% (11/33) in maand 24 en 48% (14/29) in maand 30.

In fase 3-onderzoeken bij patiënten met SBS die gedurende  $\geq 2$  jaar teduglutide kregen, ontwikkelde 28% van de patiënten antistoffen tegen E. coli-eiwit (gastheercelproteïne achtergebleven na de vervaardiging). Deze vorming van antistoffen werd niet geassocieerd met klinisch relevante veiligheidsbevindingen, verminderde werkzaamheid of gewijzigde farmacokinetiek van teduglutide.

Matige toenames van C-reactief proteïne (CRP) werden gezien in de eerste zeven dagen van de behandeling met teduglutide. Bij verdere dagelijkse injecties namen deze continu af. Deze veranderingen gingen niet gepaard met enige andere wijzigingen in laboratoriumparameters noch met gerapporteerde klinische symptomen. De registratieautoriteit heeft wel aanvullende eisen (*registry study*) gesteld ten aanzien van de monitoring van CRP en cardiovasculaire events.

Tabel 2: Ongunstige effecten van teduglutide vergeleken met beste ondersteunende zorg bij patiënten met kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen.

	<i>teduglutide</i>
meest frequent [7]	abdominale pijn en opgeblazen gevoel luchtweginfecties misselijkheid reacties op de plaats van injectie hoofdpijn braken
ernstig [13,6]	Infectie en infestatie (onder andere stoma complicaties en infectie aan de infusielijn; parainfluenza virus infectie), gastro-intestinale aandoeningen (exacerbatie van Ziekte van Crohn, darmobstructies), cholecystitis/portale hypertensie en 1 geval van gemetastaseerde neoplasma.

#### 3.3.4 Discussie

De veiligheidsdata is gebaseerd op een gepoolde analyse met een beperkt aantal patiënten met een relatief korte follow-up. In het licht van de status van een weesaandoening worden deze gegevens door de registratieautoriteit als acceptabel bevonden.

De ongunstige effecten van teduglutide (naast infecties door de wijze van toediening) zijn vooral gerelateerd aan het maagdarmkanaal, variërend van buikpijn en obstipatie tot darmobstructie, stoma-complicaties, ileus en galproblemen waaronder cholecystitis. Hoewel deze ongunstige effecten belangrijk zijn, acht de registratieautoriteit het risico welbekend en de bijwerkingen beheersbaar.

Via de *risk management plan* en de *Periodic Safety Update Reports* van de registratieautoriteit zullen de veiligheidsissues nader worden gemonitord.<sup>5</sup>

Opgemerkt wordt dat de risico's op de ongunstige effecten die gepaard gaan met de infusie van voeding en vloeistof niet zullen verminderen zolang parenterale toedieningen nodig zijn.

#### 3.3.5 Conclusie

Na een behandeling tot 30 maanden met teduglutide waren de meest gerapporteerde ongunstige effecten gastro-intestinale bijwerking (abdominale pijn, opgeblazen gevoel, misselijkheid, braken), luchtweginfecties, reacties op de plaats van injectie en hoofdpijn. Gezien de ernst van de aandoening kunnen deze bijwerkingen als acceptabel worden beschouwd. Ongunstige effecten die gepaard gaan met de infusie zullen niet significant verminderen zolang parenterale toedieningen nodig zijn.

### 3.4 Ervaring

De ervaring met teduglutide is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met teduglutide

	<i>teduglutide</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

#### 3.4.1 Conclusie

De ervaring met teduglutide (Revestive®) is beperkt.

### 3.4 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Patiënten met een voorgeschiedenis, gedurende de voorgaande 5 jaar, van kwaadaardige aandoeningen in het maagdarmsstelsel, waaronder het hepatobiliaire systeem en de pancreas hebben een contra-indicatie voor teduglutide.

#### *Specifieke groepen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten boven de 65 jaar.

Voor kinderen jonger dan 1 jaar zijn geen gegevens beschikbaar, de veiligheid en werkzaamheid bij die groep zijn daarom niet vastgesteld.

Bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 50 ml/min) en terminale nierziekte, dient de dagelijkse dosis gereduceerd te worden met 50%.<sup>7</sup>

#### *Interacties*

Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Een in-vitro-onderzoek geeft aan dat teduglutide geneesmiddelmetaboliserende cytochroom-P450-enzymen niet remt.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

- Een colonoscopie met verwijdering van poliepen dient uitgevoerd te worden bij de start van een behandeling met teduglutide. Tijdens de eerste 2 jaar van behandeling wordt eenmaal per jaar een colonoscopie (of andere beeldvorming) ter opvolging aanbevolen.
- In klinische onderzoeken is overvulling met vocht waargenomen. Bijwerkingen van overvulling met vocht kwamen het vaakst voor tijdens de eerste 4 weken van de therapie en namen geleidelijk aan af. Door een toename van de vochtabsorptie dienen patiënten met cardiovasculaire ziekten, zoals hartinsufficiëntie en hypertensie, gecontroleerd te worden op overvulling met vocht, met name in het begin van de behandeling.
- Het stopzetten van de behandeling met teduglutide dient voorzichtig te gebeuren wegens het risico op dehydratie.

#### 3.4.1 Conclusie

Teduglutide kan worden toegepast bij de gevraagde indicatie.

### 3.5 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van teduglutide is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van teduglutide

	<i>teduglutide</i>
Toedieningswijze	Subcutaan
Toedieningsfrequentie	Eenmaal per dag

#### 3.5.1 Conclusie

Teduglutide wordt eenmaal per dag subcutaan toegediend.

### 3.6 Eindconclusie therapeutische waarde

Het toepassen van teduglutide 0,05 mg/kg lichaamsgewicht, 1 maal per dag subcutaan toegediend en als toevoeging aan beste ondersteunende zorg bij patiënten met kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen, is in direct vergelijkende onderzoeken vergeleken met placebo.

Na 24 weken behandelen is bij 63% (27/43) van de teduglutide gebruikers een volumereductie gemeten van tenminste 20% van de parenterale ondersteuning. In de controle groep bereikte 30% (13/43) van de patiënten deze resultaten. De meeste patiënten blijven echter afhankelijk van de parenterale ondersteuning.

In een eenarmige extensiestudie (zonder controle groep) met een follow-up van 2 jaar houdt het gunstige effect aan. Verder blijkt in een gepoolde analyse dat 12% (16/134) van de met teduglutide behandelde patiënten na 2 jaar behandelen kunnen stoppen met parenterale ondersteuning. Door het ontbreken van een controlegroep is het echter niet duidelijk in hoeverre verdergaande natuurlijke adaptatie heeft bijgedragen aan de gemeten effecten.

Na een behandeling tot 30 maanden met teduglutide waren de meest gerapporteerde ongunstige effecten gastro-intestinale bijwerkingen (abdominale pijn, opgeblazen gevoel, misselijkheid, braken), luchtweginfecties, reacties op de plaats van injectie en hoofdpijn. Gezien de ernst van de aandoening kunnen deze bijwerkingen als acceptabel worden beschouwd. Ongunstige effecten die gepaard gaan met de infusie zullen niet significant verminderen zolang parenterale toedieningen nodig zijn.

Verder is de kwaliteit van leven bij deze patiënten ook onderzocht in een direct vergelijkend studie. Hierbij is gebruik gemaakt van een voor SBS specifiek meetinstrument (SBS-QoL; een lagere score betekent een betere kwaliteit van leven). De MCID (minimale grens voor een klinisch relevant verschil tussen baseline en einde van de studie) is vooraf gedefinieerd op een waarde van tenminste -18,4 punten. In de studie kan geen significant verschil worden aangetoond in de kwaliteit van leven tussen de interventiegroep behandeld met teduglutide en de controle groep met placebo. Na 24 weken behandelen is het mediane verschil in de teduglutide groep (n=35) -5,9 punten, in de controle groep (n=35) is dat -1,7 punten. De gemeten effecten op de kwaliteit van leven zijn niet alleen statistisch niet significant, maar ook klinisch niet relevant.

Bij de behandeling van patiënten  $\geq 1$  jaar met kortedarmsyndroom met chronische type III darmfalen heeft teduglutide een therapeutisch minderwaarde ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunend zorg.



## 4 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.4 Voorstel nieuw advies

Het belangrijkste behandeldoel bij patiënten met intestinaal falen (IF) is het in balans houden van voeding en vocht en te zorgen voor zo weinig mogelijk complicaties. De beste ondersteunende zorg bestaat uit voeding (voedingsregime waaronder parenterale voeding, ORS) en ondersteunende therapie (zoals maagzuurremmers of antidiarree middelen).

Bij patiënten met type 3 intestinaal falen door kortedarmsyndroom (SBS-IF) kan teduglutide worden toegepast. De behandeling met teduglutide kan worden gestart nadat de patiënt stabiel is geworden na de darmoperatie. De intestinale aanpassing duurt meestal 1 tot 2 jaar totdat de darm stabiel is.

In een direct vergelijkend studie van 24 weken is bij 63% van de patiënten die teduglutide gebruikten een volumereductie gemeten van tenminste 20% van de parenterale ondersteuning. In de controle groep met placebo bereikte 30% van de patiënten, door natuurlijke adaptatie, deze resultaten. Tussen de groep die behandeld is met teduglutide en de controle groep kan geen verschil in de kwaliteit van leven worden gemeten.

Het behandelingseffect dient na 6 maanden geëvalueerd worden. Wanneer geen algemene verbetering is bereikt, dient het nut van voortzetting van de behandeling overwogen te worden.





## 5 Literatuur

Zie einde van dit document.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling (aantal patiënten)</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>
Jeppesen 2012 [ <sup>12</sup> ] (CL0600-020; STEPS studie; NCT00798967)	RCT, fase 3, multicenter studie  ITT  24 wk	86 (43/43)	18 jaar of ouder.  SBS-IF als gevolg van darmresectie.  TPV afhankelijk (minstens 3X per week TPV gedurende tenminste 12 maanden).	- TDG (43) sc 0,05 mg/kg/dag  - placebo (43)	- aantal patiënten (of in %) met een reductie van de wekelijks parenterale volume met 20% of meer, t.o.v. baseline.  - vermindering van parenterale volume in liters per week.  - aantal patiënten (of in %) met ten minste 1 dag minder TPV.
Schwartz 2016 [ <sup>13</sup> ] (CL0600-021; STEPS2 studie; NCT00930644)	Openlabel (eenarmig) extensie studie van STEPS;  2 jaar	88	Zie onder STEPS.  Zowel de TDG groep als de placebo groep uit de STEPS studie worden overgezet naar TDG. Daarnaast zijn er niet eerder behandelde patiënten aan toegevoegd.	TDG sc 0,05 mg/kg/dag	Zie onder STEPS.
Jeppesen 2013 [ <sup>14</sup> ] (NCT00798967  Populatie van STEPS)	RCT fase 3 studie  24 weken	70 (35/35)	Zie onder STEPS.	Zie onder STEPS.  Aantal patiënten is 35 is beide groepen.	- Kwaliteit van leven (gemeten via SBS-QoL™); MCID is vooraf vastgesteld op 18,4 punten op de totale score.

Jeppesen 2011 [ <sup>15</sup> ] (CL0600-004, NCT00172185)	RCT, fase 3 multicenter studie  24 wk	83	18 jaar of ouder.  SBS-IF als gevolg van darmresectie.  TPV afhankelijk (minstens 3X per week TPV gedurende tenminste 12 maanden).	- TDG sc 0,1 mg/kg/dag (n=32)  - TDG sc 0,05 mg/kg/dag (n=35)  - Placebo (n=16)	- gecategoriseerd respons score. GRS is een samengestelde maat voor de intensiteit en duur van de respons, d.w.z. de mate vermindering van PV en hoe lang de respons duurt.  - vermindering in parenterale volumens (20% of meer) t.o.v. de baseline
O'Keefe 2013 [ <sup>16</sup> ] (CL0600-005; NCT00172185)	extensiestudie van CL0600-004, uitsluitend met ptn in de TDG groep  52wk in totaal (24wk+28wk extensie)	52	Zie CL0600-004	- TDG sc 0,1 mg/kg/dag (n=27)  - TDG sc 0,05 mg/kg/dag (n=25)	Zie CL0600-004
Carter 2017 [ <sup>17</sup> ] (TED-C12-003 NCT01952080)	open label multicenter fase 3 studie  12 wk behandeling daarna nog 4 wk fup	42	Kinderen (1-17 jaar; $\geq 10$ kg).  $\geq 12$ maanden SBS  TPV afhankelijk:  - >30% van calorieën en/of vocht/elektrolyten parenteraal)  - >3 maanden stabiele op PN (en niet 12 mnd zoals bij volwassenen) dwz geen klinisch relevante verminderen van parenteraal volumen of verbetering in enterale voeding voor >3 maanden	- TDG, sc, in mg/kg/dag:  0,0125 (n=8)  0,025 (n=14)  0,05 (n=15)  - BSC (n=5)	-veiligheid

## Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Jaar</b>	<b>Titel</b>
EMA [7]	2017	Samenvatting van de productkenmerken Revestiv®
EMA [5]	2012	European Public Assessment Report (EPAR) Revestiv®
EMA [6]	2016	CHMP extension of indication variation assessment report Revestiv®
ESPEN [1]	2016	ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults

## REFERENTIES

---

- <sup>1</sup> Pironi L, Arents J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*, 2016;35:247-307.
- <sup>2</sup> Nightingale J, Woodward JM, Bowel S. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4:iv1-i12
- <sup>3</sup> Roskott AM, Huisman-de Waal G, Wanten GJ, et al. Screening for psychosocial distress in patients with long-term home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2013 Jun;32(3):396-403.
- <sup>4</sup> Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, et al. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016;35(1):225-9.
- <sup>5</sup> EMA. European public assessment report Revestive® , 2012
- <sup>6</sup> EMA. CHMP extension of indication variation assessment report, Revestive® 2016
- <sup>7</sup> EMA. Summary of Product Characteristics Revestive®, 2017
- <sup>8</sup> Berghöfer P, Fragkos KC, Baxter JP, et al. Development and validation of the disease-specific Short Bowel Syndrome-Quality of Life (SBS-QoL™) scale. *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):789-96
- <sup>9</sup> Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, et al. Factors associated with Response to teduglutide in patients with short-bowel syndrome and intestinal failure. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):874-885.
- <sup>10</sup> Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, et al. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract*. 2018 May 15. doi: 10.1002/ncp.10092. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29761915.
- <sup>11</sup> Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI 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*, 2016
- <sup>12</sup> Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473-1481.
- <sup>13</sup> Schwartz LK, O'Keefe SJD, Fujioka K, et al. 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>14</sup> Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide--analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(5):713-21.

<sup>15</sup> Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902-14.

<sup>16</sup> O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;11(7):815-23.e1-3.

<sup>17</sup> Carter B, V. Cohran, C. Cole, 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.