



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Teduglutidum

**INDICAȚIA:** *indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.*

Data depunerii dosarului

08.04.2020

Număr dosar

5791

PUNCTAJ: 80



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Teduglutidum

1.2. DC: REVESTIVE 1,25 mg, REVESTIVE 5 mg

1.3 Cod ATC: A16AX08

1.4. Data eliberării APP: 30.08.2012

1.5. Deținătorul APP: Shire Pharmaceuticals Ireland LTD

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
<b>Concentrația</b>	1,25 mg; 5mg
<b>Calea de administrare</b>	intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu 28 de fiole x 1,25 mg cutie cu 1 fiolă x 5 mg cutie cu 28 de fiole x 5 mg

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj cutie cu 28 de fiole x 1,25 mg</b>	<b>43497,53 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>1553,48 Lei/fiolă</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj cutie cu 1 fiolă x 5 mg</b>	<b>2870,33 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>2870,33 Lei/fiolă</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj cutie cu 28 de fiole x 5 mg</b>	<b>78456,21 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>2802,01 Lei/fiolă</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Revestive:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<b>Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o</b>	<b>Copii și adolescenți (<math>\geq 1</math> an)</b> Doza recomandată de Revestive la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de	Se recomandă o perioadă de tratament de 6 luni, după care se va face evaluarea efectelor tratamentului. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie

**perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.** greutatea corporală la utilizarea evaluat după 12 săptămâni Nu  
flaconului cu concentrația de 1,25 mg sunt disponibile date la pacienții  
sunt prezentate în Tabelul de mai jos. La copii și adolescenți pentru o  
pacienții cu o greutate corporală >20 kg, perioadă mai mare de 6 luni.  
trebuie utilizat flaconul cu concentrația  
de 5 mg.

Tabel cu Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 1,25 mg

Greutate corporală	Concentrația de 1,25 mg Volum de injecție
5-6 kg 0,10 ml	0,10 ml
7-8 kg 0,14 ml	0,14 ml
9-10 kg 0,18 ml	0,18 ml
11-12 kg 0,22 ml	0,22 ml
13-14 kg 0,26 ml	0,26 ml
15-16 kg 0,30 ml	0,30 ml
17-18 kg 0,34 ml	0,34 ml
19-20 kg 0,38 ml	0,38 ml
>20 kg	>20 kg Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg

#### ***Grupe speciale de pacienți***

##### ***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară. La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min) și la cei cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă reducerea dozei zilnice cu 50% .

##### ***Insuficiență hepatică***

Conform unui studiu realizat la subiecți adulți din grupa B Child-Pugh, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu au fost studiate efectele administrării Revestive la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

## 2. SINDROMUL INTESTINULUI SCURT (SBS) - GENERALITĂȚI

Sindromul intestinului scurt (SIS) este o boală rară, care rezultă din rezecția extinsă a intestinului subțire. În funcție de severitatea malabsorbției, aceasta va duce la insuficiență intestinală, definită drept reducerea funcției intestinale sub minimul necesar pentru absorbția macronutrienților și/sau a apei și electroliților, ceea ce duce la o situație în care este necesară suplimentarea intravenoasă. Malabsorbția intestinală din cadrul sindromului de intestin scurt se manifestă prin interesarea metabolismului proteic, lipidic și glucidic, a metabolismului fierului, a acidului folic, a vitaminei B12 și a vitaminelor hidrosolubile, a electroliților precum și prin perturbarea funcției endocrine a intestinului subțire (scade sinteza de colecistokinină, secretină, enteroglucagon și peptidului inhibitor Y). Riscul dezvoltării insuficienței intestinale este legat de lungimea rămasă a intestinului subțire și de anatomia intestinului rămas. S-a estimat că incidența SBS variază între 5 și 10 pacienți pe an pe milion de populație. Principala consecință a SBS este o reducere marcată a absorbției la nivelul suprafeței intestinale și principala sa complicație este subnutriția și anomaliile hidro-electrolitice.

Pentru adulți cauzele de sindrom de intestin scurt cuprind: boala Crohn, enterita de iradiere, rezecțiile intestinale de diferite etiologii, accidentele vasculare intestinale, traumele intestinale, obstrucțiile intestinale recurente, volvulus și tumorile intestinale.

Factorii principali care influențează severitatea malabsorbției sunt:

- mărimea segmentului rezecat: rezecții de până la 40% din lungimea intestinului sunt bine tolerate pe când în rezecțiile de peste 70% se instalează un sindrom de malabsorbție sever;
- topografia segmentului rezecat: rezecții ale intestinului subțire proximal precum și rezecții ale ileonului distal inclusiv valva ileo-cecală va produce instalarea unui sindrom malabsorbțiv sever întrucât la aceste nivele se absorb foarte multe elemente nutritive, se eliberează enzime și hormoni și se absorb acizii biliari și vitamina B12.
- păstrarea colonului – este un factor important în rezecția intestinului subțire, colonul reprezentând segmentul tubului digestiv unde se produce absorbția apei, a electroliților, a acizilor grași cu lanț scurt. Extinderea rezecției de la intestinul subțire și la colon (în special cel proximal) va duce la apariția unei diarei severe foarte greu de controlat.
- poluarea bacteriană – apărută în special după îndepărtarea chirurgicală a barierei fiziologice reprezentată de valva ileo-cecală.

Sindromul intestinului scurt la copii (SIS) este o afecțiune gravă congenitală sau dobândită care reprezintă scăderea a lungimii intestinului subțire. SBS are ca rezultat pierderi excesive de lichide, malabsorbție de nutrienți, anomalii ale electroliților, sensibilitate crescută la infecții, complicații asociate nutriției parenterale și afectează creșterea în greutate și dezvoltarea ulterioară<sup>2</sup>.



Date dintr-un centru terțiar mare din Canada a arătat că incidența generală a SBS a fost 22,1 la 1000 internări la unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) și 24,5 la sută 100.000 de nașteri vii. Rata mortalității afecțiunii este ridicată cu rate de supraviețuire raportate în SBS pediatrie variind între 73% până la 89%<sup>3</sup>. Lungimea efectivă a intestinului subțire necesară pentru a fi optimă absorbția este încă controversată; cu toate acestea, lungimea intestinului o100 cm în primul an de viață este considerat ca fiind anormal. Mai puțin de 40 cm în mod tradițional, necesită terapie în conformitate cu practica celor mai mulți centre<sup>4</sup>. În plus, trebuie luate în considerare la definirea sindromului intestinului scurt vârsta gestațională a copilului la momentul incidentului care a provocat intestinul scurt<sup>5</sup>. Majoritatea condițiilor de bază care duc la pierderi majore de intestin la nou-născuți și sugari își au originea în viața intrauterină. Mai mult decât atât, rezecția intestinală masivă continuă să fie asociată cu rate semnificative de morbiditate și mortalitate. La copii, condițiile care duc cel mai frecvent la rezecțiile intestinului subțire extins sunt: enterocolită necrozantă (NEC), atreziile intestinale, gastroschisisul și aganglionosisul extens în boala Hirschsprung<sup>5,6</sup>. Consecințele sindromului intestinului scurt sunt uriașe. Într-un studiu efectuat din șapte unități terțiare neonatale din Italia, insuficiența intestinală a fost observată la 0,1% (26 / 30,353) din toate nașterile vii<sup>7</sup>. La majoritatea copiilor dependenți de nutriția parenterală timp îndelungat, apare afectarea frecventă a ficatului. În caz de adaptare eșuată și apariția afectării ficatului, a accesului venos redus, numai transplantul devine speranța pentru acești copii<sup>8</sup>. Supraviețuirea estimată actuală pe nutriție parenterală pentru sindromul intestinului scurt la 5 ani de la 52% la 73%<sup>9</sup>.

Obiectivele principale în tratamentul sindromului de intestin scurt urmăresc corectarea deficitelor nutriționale și combaterea diareii. Tratamentul cuprinde: regimul dietetic; tratamentul medicamentos; tratamentul chirurgical. Nutriția parenterală (NP), tratamentul major al insuficienței intestinale, are complicații pe termen lung. În cazul dependenței NP, se poate propune tratamentul cu factori trofici. Analogii (GLP-2) permit reducerea semnificativă a dependenței NP și îmbunătățirea calității vieții. Terapia chirurgicală depinde de statusul clinic al pacientului și boala de baza. În general chirurgia este indicată ca ultima opțiune atunci când restul metodelor terapeutice, incluzând nutriția parenterală și compensarea farmacologică au fost încercate fără succes. La unii pacienți operația poate fi necesară datorită complicațiilor nutriției prelungite sau stazei enterice și suprapopulării bacteriene. Chirurgia poate fi împărțită în tehnici non-transplant, transplant fără transplantare de organ și combinații între transplantul de organ și cel intestinal. Chirurgia de reabilitare trebuie întotdeauna propusă, cu scopul principal de refacere a continuității digestive. Uneori, o procedură chirurgicală suplimentară, cum ar fi o inversare antiperistaltică a unui segment de intestin subțire, este efectuată la restabilirea continuității digestive la pacienții cu lungimea insuficientă a intestinului subțire rămas pentru a spori posibilitatea retragerii PN. Transplantul intestinal este propus ca ultimă soluție dar este adesea dificil de pus în practică.<sup>10</sup>

Stabilirea unei prognoze generale pentru pacienții care suferă de sindrom de intestin scurt este dificilă, deoarece diferă de numeroși factori: pe de-o parte este vorba de afecțiune centrală care cauză la îndepărtarea unei porțiuni de intestin.



Pe de alta parte, prognoza diferă în funcție de segmentul de intestin care a fost îndepărtat. Atunci când lungimea intestinului păstrat este mai scurtă de un metru, situația este considerată critică, deoarece pacientul va avea nevoie de o alimentație parenterală pentru tot restul vieții.

În plus, vârsta, starea generală a pacientului, afecțiunile secundare dar și complicațiile care pot apărea vor influența prognoza.

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT**

#### **ORFAN**

La 11 decembrie 2001, Comisia Europeană a acordat denumirea de orfan (EU/3/01/077) Pharm Research Associates (UK) Ltd, pentru Marea Britanie, pentru peptida umană asemănătoare cu glucagonul uman pentru tratamentul sindromului de colon scurt. Sponsorizarea a fost transferată către PAREXEL International Limited, Marea Britanie în noiembrie 2002 și către Nycomed Danmark ApS, Danemarca în aprilie 2008.

În septembrie 2013, Nycomed Danmark ApS și-a schimbat numele în Takeda Pharma A/S. Sponsorizarea a fost transferată către NPS Pharma Holdings Limited, Irlanda, în octombrie 2013 și către Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Irlanda, în aprilie 2016. În cadrul reuniunii sale din 10-11 iulie 2012, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a revizuit denumirea EU/3/01/077 pentru Revestive (Teduglutide) ca medicament orfan pentru tratamentul sindromului intestinului scurt. COMP a evaluat dacă, la momentul autorizării de introducere pe piață, medicamentul îndeplinea încă criteriile pentru desemnarea ca medicament orfan. Comitetul a analizat gravitatea, prevalența afecțiunii și existența altor metode satisfăcătoare de tratament în urma căreia COMP a recomandat menținerea desemnării orfane a medicamentului. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a recomandat autorizarea Revestive pentru: „*Tratamentul pacienților adulți cu sindrom de intestin scurt. Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după operație*”. Aceasta intră în sfera de aplicare a indicației orfane a produsului, care este: „tratamentul sindromului intestinului scurt”. COMP a concluzionat că nu a existat nicio schimbare în gravitatea afecțiunii de la desemnarea orfanului în 2001. Sindromul de intestin scurt rămâne o afecțiune gravă, debilitantă pe termen lung și, în multe cazuri, poate pune viața în pericol, în special pentru că poate duce la malnutriție severă, infecții generalizate sau probleme metabolice, precum și insuficiență hepatică.

#### **4. LOCUL TEDUGLUTIDEI ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ**

GLP-2 (peptida 2 glucagon like) este un hormon secretat de celulele L endocrine din intestin și are efecte intestinotroifice vizate<sup>11</sup>. Rolul GLP-2 în creșterea normală și întreținerea epiteliului intestinal implică un posibil mecanism de acțiune care reglează proliferarea epiteliului mucoasei și a enterocitelor<sup>12,13, 14</sup>. În modele preclinice, GLP-2 a crescut absorbția intestinală și a inhibat motilitatea și secreția gastrică<sup>17, 18, 19</sup>. Dintre 8 pacienți cu SBS, 35 de





zile de tratament cu 800 pg/d GLP-2 au fost asociate cu îmbunătățiri ale energiei intestinale și absorbției în greutate umedă și o creștere medie de 1,2 kg 20.

În anul 2012, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat medicamentul teduglutid (Gattex; NPS Pharmaceuticals, Inc, Bedminster, NJ) pentru tratamentul pacienților adulți cu SIS care depind de nutriție parenterală. Doza recomandată este de 0,05 mg/kg administrată ca injecție subcutanată o dată pe zi. Teduglutide (Revestive; NPS Pharmaceuticals, Inc) a fost, de asemenea, aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului în 2012. Similar cu GLP-2 nativ, la modelele preclinice de rezecție a intestinului subțire, teduglutida a îmbunătățit funcția de barieră intestinală și capacitatea de absorbție<sup>19,20</sup>. La pacienții cu SIS care au primit teduglutidă s-a constatat creșterea vilozițiilor și adâncimea criptelor intestinale<sup>18, 21, 22</sup> și creșterea nivelului citrulinei plasmatică<sup>18, 21, 23</sup>. În studiile clinice, teduglutida a crescut absorbția lichidului intestinal<sup>21, 23, 24</sup>. Efectele teduglutidei într-un studiu metabolic echilibrat de nutrienți la pacienții dependenți de NP cu SIS au inclus scăderea excreției fecale de calorii, grăsimi, azot, sodiu, potasiu și lichide<sup>23</sup>. Au fost înregistrate creșteri corespunzătoare ale absorbției de nutrienți și energie<sup>25</sup>.

Într-un studiu clinic pivot, de 24 de săptămâni, la pacienții cu SIS, teduglutidă subcutanată 0,05 m /kg o dată pe zi a crescut absorbția din intestinul rămas, după cum se evidențiază prin reduceri semnificative ale necesităților de volum PS față de placebo. Îmbunătățirile obținute în ceea ce privește absorbția în primele 6 luni de terapie au fost menținute în timpul studiului de extindere (perioade totale de tratament cu teduglutide de până la 30 de luni), cu dovezi care indică faptul că beneficiile se acumulează în timp. Printre pacienții care au primit tratament cu teduglutidă până la 30 de luni, 11 din 30 au reușit să obțină cel puțin o zi suplimentară de NP și alți zece au obținut independența completă față de NP<sup>26</sup>.

Într-un studiu clinic studiu randomizat controlat cu placebo efectuat în perioada mai 2004 - noiembrie 2007 și considerat cel mai mare efectuat vreodată la pacienții cu SIS cu insuficiență intestinală. 139 de pacienți au semnat formulare de consimțământ informat și au fost examinați în 32 de centre din SUA, Canada, Danemarca, Franța, Polonia, Germania, Olanda, Marea Britanie și Belgia. Obiectivul a fost să stabilească dacă teduglutida poate reduce volumul alimentației parenterale și a necesităților intravenoase de lichid. În detaliu, pe parcursul a 24 de săptămâni de tratament cu placebo sau teduglutidă, s-au efectuat ajustări ale suportului parenteral atunci când volumul de urină a fost crescut până la un anumit prag. Această abordare bazată pe algoritm a considerat că modificările volumelor de urină se bazează pe modificări ale absorbției grele intestinale. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că administrarea teduglutida ca opțiune terapeutică în restabilirea integrității intestinale structurale și funcționale la pacienții cu SIS este justificată. Teduglutida la 0,05 mg/kg/zi a crescut semnificativ atât scorul de răspuns gradat GRS ( $p = 0,007$ ) cât și rata de răspuns ( $p = 0,005$ ) comparativ cu placebo. Multe dintre punctele finale secundare au fost pozitive folosind oricare dintre dozele de teduglutidă. Spre deosebire de așteptarea unui răspuns la doză, teduglutida la 0,10 mg/kg/zi nu a avut o semnificație statistică în creșterea ratei GRS sau a răspunsului în comparație



cu placebo. Teduglutida a fost sigură, bine tolerată și a demonstrat refacerea integrității structurale și funcționale a intestinului rămas, cu efecte intestinotroifice și proabsorbante semnificative care facilitează reducerea suportului parenteral la pacienții cu SIS. Teduglutida are potențialul de a reduce dependența de nutriția parenterală și efectele sale secundare<sup>21</sup>.

Un al doilea studiu de faza III a fost, de asemenea, un studiu ambulatoriu, multicentric și a fost de dimensiuni similare (N = 86). Vârsta medie (SD) a pacienților înscriși a fost de 50,3 (14,1) ani, indicele de masă corporală (SD) a fost de 22,4 (3,1), iar diagnosticele primare au fost boala vasculară (34%) și boala Crohn (21%). Studiul a fost de 24 de săptămâni la pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă subcutanată (0,05 mg / kg / d; n = 43) sau placebo (n = 43) o dată pe zi. Nutriția parenterală a fost redusă dacă volumele de urină pe 48 de ore au depășit valorile de bază cu  $\geq 10\%$ . Punctul final al eficacității a fost numărul de respondenți (pacienți cu  $> 20\%$  reducere a nutriției parenterale în săptămânile 20 și 24 față de nivelul inițial). În final a fost un număr semnificativ mai mare de respondenți în grupul de teduglutide (27/43 [63%]) față de grupul placebo (13/43 [30%]; P = 002). În săptămâna 24, reducerea medie a nutriției parenterale în grupul de teduglutide a fost de  $4,4 \pm 3,8$  L/săptămână (linie de bază  $12,9 \pm 7,8$  L / săptămână), comparativ cu  $2,3 \pm 2,7$  L / săptămână (linie de bază  $13,2 \pm 7,4$  L / săptămână) în grup placebo (P < .001). Procentul de pacienți cu o reducere de 1 zi sau mai mult a nevoii săptămânale de sprijin parenteral a fost mai mare în grupul de teduglutide (21/39 [54%]) decât în grupul placebo (9/39 [23%]; P = .005). Teduglutida a crescut concentrațiile plasmatiche de citrulină, un biomarker al masei mucoase. Distribuția evenimentelor adverse emergente de tratament care au dus la întreruperea studiului a fost similară între pacienții care au primit teduglutidă (n = 2) și placebo (n = 3). Acest studiu a demonstrat faptul că după douăzeci și patru de săptămâni de tratament cu teduglutidă, a fost, în general, bine tolerat de către pacienții cu SIS. Tratamentul cu teduglutidă a redus volumele și numărul de zile de asistență parenterală pentru pacienții cu SIS<sup>23</sup>.

## 5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie, Scoția și Germania pentru DCI Revestive în *tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt*, sunt listate în tabelul următor:

**Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Teduglutidum cu indicația menționată mai sus:**

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	03.12.2014		Beneficiu terapeutic <b>important</b>
SMC	10.02.2020	SMC2225	Este acceptat pentru utilizare fără restricții în NHS Scoția
G-BA	02.11.2016		Este acceptat pentru utilizare fără restricții



## 6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că **Reversive** este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Cehia, Croația, Franța, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Lituania, Portugalia, Spania, Suedia și Regatul Unit al Marii Britanii. Detalii sunt prezentate în tabelul următor:

## 7. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI Teduglutidum în statele membre ale UE – 14 state	25
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>80</b>

## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Reversive** pentru indicația: *“Tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt”*, întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Teduglutidum** pentru indicația: *“Tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt”*.

### 9. REFERINTE

1. **L. Billiauws L. Maggiori F. Joly Y. Panis**, Managementul medical și chirurgical al sindromului intestinului scurt *Journal of Visceral Surgery* Volumul 155, numărul 4, septembrie 2018, paginile 283-291;
2. **Raghav Chandra, Anil Kesavan** Paradigme curente ale pediatriei - tratamentul în sindromul intestinului scurt *Clin J Gastroenterol*. 2018 Apr; 11 (2): 103-112. doi: 10.1007 / s12328-017-0811-7. Epub 2017 26 dec;
3. **Soden JS**. Clinical assessment of the child with intestinal failure. *Semin Pediatr Surg*. 2010;19(1):10-19;
4. **4. Sala FG, Matthews JA, Speer AL, Torashima Y, Barthel ER, Grikscheit TC**. A multicellular approach forms a significant amount of tissue-engineered small intestine in the mouse. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(13-14):1841-1850;
5. **Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, et al**. Long-term parenteral nutritional Support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr*. 2004;145(2):157-163;



6. **Sala FG, Matthews JA, Speer AL, Torashima Y, Barthel ER, Grikscheit TC.** A multicellular approach forms a significant amount of tissue-engineered small intestine in the mouse. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(13–14):1841–1850;
7. **Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al.** Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study. *J Pediatr.* 2008;153(5):674–676 (e1–e2);
8. **Nayyar N, Mazariegos G, Ranganathan S, et al.** Pediatric small bowel transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(1):68–77;
9. **Torres C, Sudan D, Vanderhoof J, et al.** Role of an intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(2):204–212;
10. **Khalil BA, Ba'ath ME, Aziz A, et al.** Intestinal rehabilitation and bowel reconstructive surgery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):505–509;
11. **Janssen P, Rotondo A, Mule F, Tack J.** Articolul de revizuire: Comparație ale peptidelor 1 și 2 asemănătoare glucagonului. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 18 – 36;
12. **Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL.** Inducerea proliferării epiteliale intestinale de către peptida asemănătoare glucagonului 2. *Proc Natl Acad Sci SUA.* 1996; 93: 7911 – 7916;
13. **Tsai CH, Hill M, Asa SL, Brubaker PL, Drucker DJ.** Proprietăți care favorizează creșterea intestinală a peptidei-2 asemănătoare glucagonului la șoareci. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997; 273: E77 – 84;
14. **Dube PE, Brubaker PL.** Frontiere în peptida-2 asemănătoare cu glucagonul: acțiuni multiple, mediatori multipli. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E460 – 465;
15. **Brubaker PL, Izzo A, Hill M, Drucker DJ.** Creșterea intestinului subțire la șoareci indusă de peptida-2 asemănătoare glucagonului. *Am J Physiol.* 1997; 272: E1050 – 1058;
16. **Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ.** Peptida-2 asemănătoare glucagonului inhibă motilitatea antrală indusă central la porci. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33: 828 – 832;
17. **Baldassano S, Liu S, Qu MH, Mule F, Wood JD.** Peptida-2 asemănătoare glucagonului modulează secreția de clorură de mucoasă evocată neural în intestinul subțire cobai in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Fiziol hepatic.* 2009; 297: G800 - G805;
18. **Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J și colab.** Peptida-2 asemănătoare glucagonului îmbunătățește absorbția de nutrienți și starea nutrițională la pacienții cu intestinul scurt fără colon. *Gastroenterologie.* 2001; 120: 806 – 815;
19. **Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, Cameron H, Perdue MH.** Peptida-2 asemănătoare glucagonului îmbunătățește funcția de barieră epitelială intestinală a căilor transcelulare și paracelulare la șoarece. *Gut.* 2000; 47: 112 – 119;
20. **Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB.** GLP-2 mărește răspunsul adaptativ la rezecția intestinală masivă la șobolan. *Am J Physiol.* 1998; 275: G911 – 921;
21. **Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ.** Studiu randomizat controlat cu placebo al teduglutidei în reducerea nutriției parenterale și / sau a necesităților intravenoase de lichid la pacienții cu sindrom de intestin scurt. *Gut.* 2011; 60: 902 – 914;
22. **Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B.** Teduglutida îmbunătățește adaptarea structurală a mucoasei intestinale subțiri la pacienții cu sindrom de intestin scurt. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47: 602 – 607;
23. **Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B și colab.** Teduglutida reduce nevoia de sprijin parenteral în rândul pacienților cu sindrom intestinal scurt cu insuficiență intestinală. *Gastroenterologie.* 2012; 143: 1473 - 1481;
24. **O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B.** Siguranța și eficacitatea teduglutidei după 52 de săptămâni de tratament la pacienții cu sindrom de intestin scurt insuficiență intestinală. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 815 – 823;
25. **Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A și colab.** Teduglutida (ALX-0600), un analog cu peptida 2 similară glucagonului rezistent la dipeptidil peptidaza IV, îmbunătățește funcția intestinală la pacienții cu sindrom de intestin scurt. *Gut.* 2005; 54: 1224 – 1231;
26. **McKeage K,** Teduglutide: a guide to its use in short bowel syndrome, *Clin Drug Investig.* 2015 May;35(5):335-40. doi: 10.1007/s40261-015-0286-6.

Raport finalizat în data de: 16.12.2020

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**