



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Teduglutida para el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino corto

**Teduglutide for the treatment of patients with short
bowel syndrome**

Informe de Respuesta Rápida N°420

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida N°
366. Agosto 2014

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra Cecilia Mengarelli
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 420

Teduglutida para el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino corto.

Fecha de realización: Julio de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Jorge Lombardo
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gandara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Teduglutida para el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino corto.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 420, Buenos Aires, Argentina. Junio 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

TEDUGLUTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

CONCLUSIONES

La evidencia acerca del uso de teduglutida en pacientes con síndrome de intestino corto es escasa y de moderada calidad. Su utilización logró disminuir el volumen de nutrición parenteral requerido, pero no permitió la independencia de la misma. No se encuentra aprobado por ANMAT (aunque sí por FDA y EMA). La falta de impacto en la calidad de vida, su alto costo y la falta de resultados a largo plazo son limitantes para recomendar su uso. Las aseguradoras de salud estadounidenses cubren su uso en adultos con diagnóstico de síndrome de intestino corto, que hayan requerido nutrición parenteral de manera continua durante los últimos 12 meses durante más de tres días por semana.

TEDUGLUTIDE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME

CONCLUSIONS

The evidence found on the use of teduglutide in patients with short bowel syndrome is scarce and of moderate quality. Its use enabled decreasing the required volume of parenteral nutrition, but it did not allow total independence from it. It is not approved by ANMAT (although it is by FDA and EMA). The lack of impact in quality of life, its high cost and the lack of long-term results are limiting factors against recommending its use. The US health insurance companies cover its use only in adults with diagnosed short bowel syndrome, who have required continuous parenteral nutrition more than three days a week during the last 12 months.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El síndrome de intestino corto (SIC) es definido clínicamente por la presencia de diarrea, esteatorrea, alteraciones electrolíticas y desnutrición. El factor etiológico común es la pérdida funcional o anatómica de amplios segmentos de intestino de manera que la capacidad de absorción se ve gravemente comprometida.¹

Su prevalencia varía de uno a ocho casos por millón de habitantes, siendo considerada una enfermedad rara. Las causas más comunes del SIC en adultos incluyen la enfermedad de Crohn, la enteritis por radiación, la trombosis de la arteria mesentérica y las resecciones secundarias a un trauma. En la población pediátrica, la enterocolitis necrotizante, la atresia intestinal y el vólvulo intestinal son los factores etiológicos más comunes.^{1,2}

El soporte con nutrición parenteral (NP) es necesario en la fase posterior a la resección para evitar la desnutrición. Durante los primeros años el intestino delgado es capaz de adaptarse para compensar la reducción de la superficie de absorción. En muchos individuos, la adaptación intestinal en combinación con dietas modificadas (altas en carbohidratos y bajas en grasas) y complementadas (glutamina) permiten la independencia de la NP.³⁻⁵

En aquellos casos donde existe un remanente intestinal muy corto (<60 cm de intestino delgado), pérdida total del colon, o ausencia de válvula ileocecal, la probabilidad de que el soporte con NP sea permanente se eleva. Las complicaciones agudas y crónicas (infecciones asociadas a catéter, trombosis vasculares, cirrosis hepática) de la NP han llevado a intentos de implementación de varios procedimientos para lograr la independencia de ésta. Entre ellos se encuentran el trasplante intestinal y diversas intervenciones quirúrgicas que tienen como objetivo incrementar el área de absorción (operación de Bianchi, enteroplastia serial transversa).^{1,3-5}

La teduglutida es un estimulante directo del crecimiento celular de la mucosa intestinal. Asimismo, provoca una reducción de la motilidad gástrica y la secreción intestinal. Al incrementar la capacidad de absorción del intestino remanente, se la propone como una opción terapéutica que permitiría la independencia de la NP.

2. TECNOLOGÍA

La teduglutida es un análogo del péptido similar al glucagón. Se inyecta por vía subcutánea una vez al día a razón de 0,05 mg/kg de peso corporal. Se encuentra aprobada para el tratamiento de pacientes adultos con SIC dependientes de soporte NP por la Administración de Drogas y Medicamentos de los EE.UU. (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*).^{6,7} Al

ser un estimulante de la replicación celular, los pacientes tienen un potencial aumento del riesgo de desarrollar cáncer. Para asegurar que los beneficios de teduglutida superan a los riesgos potenciales, la droga fue aprobada bajo un plan de evaluación de riesgo.⁶ El producto se comercializa en forma de kit con 30 viales de uso único listos para su reconstitución. En Argentina su comercialización no ha sido aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la utilización de la teduglutida en pacientes con síndrome de intestino corto.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Teduglutide[Supplementary Concept] OR Teduglutide[tiab] OR Gattex[tiab] OR Revestive[tiab] OR glucagon-like peptide 2[tiab]) AND (Short Bowel Syndrome[Mesh] OR Short Bowel[tiab] OR SBS[tiab] OR intestinal rehab*[tiab]). Filters: Humans.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se encontraron una revisión no sistemática y cinco políticas de cobertura que mencionan el uso de esta tecnología. No se encontraron GPC que incluyan la teduglutida.

En el año 2015 Jeppesen y colaboradores publicaron una revisión no sistemática (que incluyó dos ECAs) sobre el uso de teduglutida vs. placebo en pacientes con SIC y sus efectos en la disminución de requerimiento de NP.⁸ Un ECA evaluó el uso de teduglutida (0,05 mg/kg) en pacientes con SIC de distinta etiología (n=86).⁹ Los pacientes debían requerir al menos tres días semanales de nutrición parenteral por un periodo mayor a los 12 meses. Luego de 24 semanas de uso, el porcentaje de pacientes que lograron disminuir en 20% el requerimiento basal de NP fue 63% (27/43) en el grupo de tratamiento versus 30% (13/43) del grupo placebo

($p < 0,01$). El uso de teduglutida logró una reducción media del volumen de NP de 4,4 (+/- 3,8) litros por semana, frente a 2,3 (+/- 2,7) litros por semana alcanzada por el grupo que recibió placebo ($p < 0,01$). En el grupo de tratamiento, 13 de ellos lograron obtener al menos una noche libre de NP (seis en grupo placebo), y ocho pacientes dos o más noches (tres en grupo placebo). Ningún paciente logró estar libre de NP en ninguna de las ramas. Durante el estudio no se reportaron muertes en ninguno de los dos grupos y el número de infecciones asociadas a catéter fue similar en ambos grupos. En una publicación posterior se reportaron los resultados sobre calidad de vida utilizando un cuestionario específico para SIC (SBS-QoL) confeccionado por los mismos autores. Si bien la disminución en el volumen de NP requerido se correlacionó con una mejoría en la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo y el que recibió teduglutida.¹⁰

El otro ECA aleatorizó individuos con SIC a tres ramas, teduglutida 0,10 mg/kg/día ($n=32$); 0,05 mg/kg/día ($n=35$); o placebo ($n=16$) por 24 semanas.¹¹ El porcentaje de pacientes con una reducción mayor al 20% entre el volumen inicial y final de NP fue 46% (16/35) en la rama que recibió teduglutida 0,05 mg/kg/día versus 6% (1/16) del grupo que recibió placebo ($p < 0,01$). Las diferencias entre las ramas que utilizaron teduglutida a una dosis de 0,10 mg/kg/día (8/32) y placebo no fueron estadísticamente significativas. No se evidenciaron diferencias al evaluar la calidad de vida a través de tres cuestionarios diferentes (SF-36, EuroQol EQ-5D y IBDQ). El estudio de extensión del uso teduglutida a 52 semanas en los grupos de tratamiento ($n=43$) mostró una reducción progresiva del volumen de NP requerido. En la semana 52, el porcentaje de individuos respondedores aumentó al 68% en el grupo que recibió 0,05 mg/kg y al 52% en el grupo de 0,10 mg/kg. Sin embargo cuatro individuos de los 24 que habían sido calificados como respondedores en las primeras 24 semanas se convirtieron en no respondedores. El uso de teduglutida 0,05 mg/kg logró una reducción media del volumen de NP de 4,9 litros por semana, frente a 3,3 del grupo que utilizó 0,10 mg/kg. Cuatro pacientes lograron la completa independencia de la NP, mientras que el 68% logro una reducción de uno o más días de NP en la rama 0,05 mg/kg y 37% en la rama 0,10 mg/kg, respectivamente.¹²

Las GPC sobre SIC no se expiden acerca del uso de teduglutida (cabe mencionar que son previas a la aprobación de la droga).^{13,14}

Las aseguradoras de salud estadounidenses consultadas (Aetna, Tufts Associated, AmeriHealth, Regence, Cigna) prestan cobertura al uso terapéutico de teduglutida para la indicación aprobada por la FDA: adultos con diagnóstico de SIC que hayan requerido, de manera continua durante los últimos 12 meses, más de tres días por semana NP.¹⁵⁻¹⁹ Algunos de ellos incorporan o definen con mayor rigurosidad algunos criterios como la necesidad de que el SIC sea de origen quirúrgico, con documentación de menos de 200 cm de intestino delgado remanente. La aseguradora Regence, considera necesario para su aprobación la dependencia

de NP por al menos dos años, y la realización de una video-colonoscopía en los seis meses anteriores al inicio de teduglutida que confirmen la ausencia de malignidad gastrointestinal.¹⁸ La autorización inicial es por un período de tiempo de seis meses, luego del cual para la renovación sólo se autorizarán aquellos individuos que hayan presentado una disminución mayor al 20% en volumen semanal requerido de NP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seetharam P, Rodrigues G. Short bowel syndrome: a review of management options. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(4):229-235.
2. Moreno JM, Planas M, Lecha M, et al. [The year 2002 national register on home-based parenteral nutrition]. *Nutricion hospitalaria*. 2005;20(4):249-253.
3. Soondrum K, Hinds R. Management of intestinal failure. *Indian journal of pediatrics*. 2006;73(10):913-918.
4. Nightingale JM. The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(3):703-710.
5. Jeppesen PB. Modern treatment of short bowel syndrome. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2013;16(5):582-587.
6. Gattex (teduglutide [rDNA origin]): U.S. Food and Drug Administration; 2012: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Accessed August 01, 2014.
7. Revestive. Teduglutide. European public assessment report (EPAR) European Medicines Agency; 2012: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002345/WC500132929.pdf. Accessed August 01, 2014.
8. Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:14-20.
9. 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 e1473.
10. 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):713-721.
11. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902-914.
12. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(7):815-823 e811-813.
13. Nightingale J, Woodward JM. Small Bowel and Nutrition Committee of the British. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55(Suppl IV):iv1-iv12.
14. Secretaria de salud. México. Síndrome de Intestino Corto: tratamiento médico-nutricional. 2013. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>. Accessed June 18, 2015.
15. Clinical Policy Bulletin: Teduglutide (Gattex). Policy Number: 0849: Aetna, Inc; 2014: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0849.html. Accessed August 01, 2014.
16. Pharmacy Medical Necessity Guidelines: Gattex® (teduglutide): Tufts Associated Health Plans, Inc; 2014: http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/pharmacy_criteria/gattex.pdf. Accessed August 01, 2014.
17. Teduglutide (Gattex®). Policy: Rx.01.127. Pharmacy Policy Bulletin: AmeriHealth, Inc; 2014: https://www.amerihealth.com/pdfs/providers/pharmacy_information/pharmacy_policies/teduglutide_gattex.pdf. Accessed August 01, 2014.
18. Gattex®, teduglutide. Medication Policy Manual. Policy No: dru304. Regence Group 2014: <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru304.pdf>. Accessed August 01, 2014.
19. Teduglutide (Gattex®). Cigna Pharmacy Coverage Policy: Cigna 2014: https://cignaforhpc.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1318_coveragepositioncriteria_Gattex.pdf. Accessed August 01, 2014.