

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Teduglutido

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5721212	Revestive	Frasco – 28 unidades, pó e solvente para solução injetável, 1.25 mg/0.5 ml	Shire, Ltd.

**Data de autorização:** 13/07/2020

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 11.4.3 Outros produtos

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:**

Revestive é indicado para o tratamento de doentes com 1 ano de idade ou mais, com Síndrome do Intestino Curto (SIC). Os doentes devem estar estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** – Revestive é indicado para o tratamento de doentes com 1 ano de idade até aos 17 anos, com Síndrome do Intestino Curto (SIC). Os doentes devem estar estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Revestive é indicado para o tratamento de doentes com 1 ano de idade até aos 17 anos, com Síndrome do Intestino Curto (SIC). Os doentes devem estar estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia, dependentes de nutrição parentérica há pelo menos 1 ano.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do teduglutido no tratamento doentes com 1 a 17 anos com síndrome do intestino curto, estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia, dependentes de nutrição parentérica há pelo menos 1 ano.

Na avaliação económica, os resultados associados à introdução do medicamento Revestive no arsenal terapêutico, sobretudo os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

**Propriedades  
farmacológicas**

O peptídeo 2 semelhante ao glucagon humano (GLP-2) que ocorre naturalmente é um peptídeo secretado por células L do intestino, o qual é conhecido por aumentar o fluxo sanguíneo intestinal e portal, inibir a secreção de ácido gástrico e diminuir a motilidade intestinal. O teduglutido é um análogo do GLP-2. Em vários estudos não

	<p>clínicos, o teduglutido demonstrou preservar a integridade da mucosa, promovendo a reparação e o crescimento normal do intestino através de um aumento da altura das vilosidades e da profundidade das criptas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Melhores cuidados de suporte, incluindo nutrição parentérica (NP) / fluidoterapia (FT); Cirurgia intestinal (cirurgia de alongamento intestinal); Transplante intestinal.
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p><u>Descrição do estudo avaliado</u></p> <p>Foi considerada a evidência submetida pela empresa, que inclui o estudo Carter et al., um ensaio clínico de fase III, aberto, multicêntrico, que incluiu sequencialmente os doentes com diagnóstico de síndrome do intestino curto com idades entre 1 e 17 anos, com dependência há mais de 12 meses de nutrição parentérica (definida como nutrição parentérica e/ou fluidos intravenosos) para pelo menos 30% das suas necessidades calóricas e/ou de fluidos ou eletrólitos.</p> <p>Foram incluídos doentes com idade de 1 a 17 anos, com síndrome do intestino curto com idades entre 1 e 17 anos, com dependência há mais de 12 meses de nutrição parentérica (definida como nutrição parentérica e/ou fluidos intravenosos) para pelo menos 30% das suas necessidades calóricas e/ou de fluidos ou eletrólitos. Os doentes tinham que possuir os níveis de nutrição parentérica e entérica estáveis há pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo. Foram excluídos doentes com peso corporal baixo do percentil 5 para a idade ou &lt; 10 Kg; obstrução gastrointestinal nos 6 meses antes do screening; qualquer cirurgia Gi major nos 3 meses antes do screening; história de cancro ou doença linfoproliferativas significativa; doença de Crohn ativa tratada com terapêutica biológica nos últimos 6 meses ou tratada com imunoterapia; evidência de pseudo-obstrução ou de síndrome de dismotilidade; utilização de hormona do crescimento, GLP-1 ou GLP-2 nos 3 meses antes; qualquer utilização prévia de teduglutido; mais do que 3 hospitalizações relacionadas com o SIC ou com a NP nos últimos 3 meses, ou qualquer hospitalização não programada no último mês.</p> <p>Os doentes foram incluídos em 3 coortes de doses escalonadas de teduglutido subcutâneo, com início estadeado para garantir a segurança de doses crescentes. Foi ainda definida uma coorte de melhores cuidados de suporte, de forma a permitir avaliar a eficácia e segurança comparativa. As decisões de ajustes nutricionais e de fluidos foram deixadas ao critério do médico, apesar do protocolo do estudo recomendar guias orientadoras para as modificações da nutrição parentérica.</p> <p>Os outcomes definidos foram alterações nas necessidades de NP, número de</p>

doentes que atingiram a independência completa de NP, alterações na tolerância à NE; alterações na citrulina plasmática. Foram ainda avaliados os eventos adversos e eventos adversos graves. Devido ao pequeno número de doentes elegíveis os dados do estudo foram analisados apenas de uma forma descritiva, não existindo poder suficiente para determinar a existência de significância estatística dos outcomes de eficácia ou segurança. Foram incluídos no estudo 42 doentes.

Os indicadores do estado clínico, nomeadamente o crescimento, evolução do peso, os eletrólitos, função hepática e renal, permaneceram estáveis ao longo do tempo do estudo.

Todos os doentes apresentaram eventos adversos. O evento adverso mais comum nas 2 dosagens mais elevadas de teduglutido foram os vômitos que foram reportados em 47% dos doentes com a dose de 0,05 mg/Kg/dia e 36% dos doentes com a dose de 0,025 mg/Kg/dia e 0% nos outros 2 grupos.

Apresentaram eventos adversos graves 30% dos doentes a receber teduglutido e 20% dos doentes do grupo de melhores cuidados de suporte. Não ocorreram eventos adversos graves ou mortes relacionadas com o teduglutido. Não ocorreram descontinuações do tratamento devido a eventos adversos.

Existiu uma tendência para uma redução do volume de NP e das necessidades de calorias nos grupos de teduglutido na dose de 0,05 mg/Kg/dia, existindo na semana 12 uma mediana de redução de -1,3 L/semana (mínimo -11 e máximo 1), em contraste com uma mediana de 0 (mínimo de -0,3 e máximo de 1,4) no grupo de melhores cuidados de suporte.

A duração diária da infusão de NP diminuiu -3h na dose de 0,05 mg/Kg/dia de teduglutido e 0 no grupo de melhores cuidados de suporte. Na semana 12 as calorias necessárias por NP diminuíram em mediana 17 (-45 a 53) Kcal/Kg/dia no grupo do teduglutido 0,05 mg/Kg/dia e -1 (-5 a 5) no grupo de melhores cuidados de suporte. Atingiram a independência completa de nutrição parentérica 3 doentes no grupo do teduglutido 0,05 mg/Kg/dia, 1 doente no grupo do teduglutido 0,025 mg/Kg/dia e 0 doentes nos restantes grupos.

Relativamente aos níveis plasmáticos de citrulina existiu uma grande variabilidade nos grupos, não permitindo retirar conclusões.

#### Avaliação da evidência por outcome

#### **Redução no volume/frequência/duração da alimentação ou nutrição parentérica**

Existiu uma tendência para uma redução do volume de NP e das necessidades de calorias nos grupos de teduglutido na dose de 0,05 mg/Kg/dia, existindo na semana

12 uma mediana de redução de -1,3 L/semana (mínimo -11 e máximo 1), em contraste com uma mediana de 0 (mínimo de -0,3 e máximo de 1,4) no grupo de melhores cuidados de suporte. A duração diária da infusão de NP diminuiu -3h na dose de 0,05 mg/Kg/dia de teduglutido e 0 no grupo de melhores cuidados de suporte. Na semana 12 as calorias necessárias por NP diminuíram em mediana 17 (-45 a 53) Kcal/Kg/dia no grupo do teduglutido 0,05 mg/Kg/dia e -1 (-5 a 5) no grupo de melhores cuidados de suporte.

Assim, existe sugestão de benefício adicional do teduglutido relativamente ao outcome redução no volume/frequência/duração da alimentação ou nutrição parentérica.

#### **Redução $\geq$ 20% do volume de NP/FT**

Atingiram a independência completa de nutrição parentérica 3 doentes no grupo do teduglutido 0,05 mg/Kg/dia, 1 doente no grupo do teduglutido 0,025 mg/Kg/dia e 0 doentes nos restantes grupos. Assim, existe sugestão de benefício adicional do teduglutido relativamente ao outcome redução  $\geq$  20% do volume de NP/FT.

#### **Número de dias por semana sem necessidade de alimentação parentérica**

Atingiram a independência completa de nutrição parentérica 3 doentes no grupo do teduglutido 0,05 mg/Kg/dia, 1 doente no grupo do teduglutido 0,025 mg/Kg/dia e 0 doentes nos restantes grupos. Assim, existe sugestão de benefício adicional do teduglutido relativamente ao outcome número de dias por semana sem necessidade de alimentação parentérica.

#### **Desidratação e desequilíbrio hidroelectrolítico, perda de peso, qualidade de vida dos doentes e qualidade de vida dos cuidadores**

Não existem dados adequados para avaliar estes outcomes.

#### **Número de eventos adversos**

Todos os doentes apresentaram eventos adversos. O evento adverso mais comum foram os vómitos que foram reportados em 47% dos doentes com a dose de 0,05 mg/Kg/dia de teduglutido 0% no grupo controlo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do teduglutido relativamente ao outcome eventos adversos.

#### **Eventos adversos graves relacionados com o tratamento**

Apresentaram eventos adversos graves 30% dos doentes a receber teduglutido e

20% dos doentes do grupo de melhores cuidados de suporte. Não ocorreram eventos adversos graves relacionadas com o teduglutido. Assim, não existe evidência de dano adicional do teduglutido relativamente ao outcome eventos adversos graves.

#### **Mortes relacionadas com o tratamento**

Não ocorreram mortes relacionadas com o teduglutido. Assim, não existe evidência de dano adicional do teduglutido relativamente ao outcome mortes relacionadas com o tratamento.

#### **Descontinuação do tratamento**

Não ocorreram descontinuações do tratamento. Assim, não existe evidência de dano adicional do teduglutido relativamente ao outcome descontinuação do tratamento.

#### Classificação da Qualidade da Evidência Submetida

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Esta classificação significa que estamos muito pouco confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é possível que seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

#### Conclusões

Conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do teduglutido no tratamento doentes com 1 a 17 anos com síndrome do intestino curto, estáveis após um período de adaptação intestinal depois da cirurgia, dependentes de nutrição parentérica há pelo menos 1 ano.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo de Carter et al de fase III, aberto, multicêntrico, que incluiu sequencialmente os doentes com diagnóstico de síndrome do intestino curto com idades entre 1 e 17 anos, com dependência há mais de 12 meses de nutrição parentérica.
- No estudo de Carter et al existiu uma tendência para uma redução do volume de NP e das necessidades de calorias no grupo de teduglutido 0,05 mg/Kg/dia, existindo na semana 12 uma mediana de redução de -1,3 L/semana (mínimo -11 e máximo 1), em contraste com uma mediana de 0 (mínimo de -0,3 e máximo de 1,4) no grupo de melhores cuidados de suporte. Atingiram a independência completa de

nutrição parentérica 3 doentes no grupo do teduglutido 0,05 mg/Kg/dia, 1 doente no grupo do teduglutido 0,025 mg/Kg/dia e 0 doentes nos restantes grupos.

Salienta-se que não parecem existir problemas consideráveis de segurança com utilização do teduglutido.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Não existe um tratamento farmacológico específico. Os doentes são tratados com os melhores cuidados de suporte, nomeadamente nutrição parentérica. O comparador adotado foram os doentes com nutrição parentérica.
<b>Tipo de análise</b>	Análise custo-consequência
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Carter 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.