Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 826

Teduglutida versus estándar de cuidado en pacientes mayores a un año de edad con síndrome de intestino corto y dependientes de nutrición parenteral por falla intestinal

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	☐ Considerable	✓ Incierto ‡
✓ Baja *	✓ Menor †	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo	

La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

* ECAs mayoritariamente abiertos, con pocos pacientes y riesgo de sesgo moderado debidos a que es altamente probable que los evaluadores de desenlaces no estuvieran cegados y que las medidas de desenlaces eran no validadas y poco claras.

† Se observaron beneficios importantes sobre la disminución del requerimiento de nutrición parenteral; sin embargo, el beneficio neto disminuye debido a que no se observaron beneficios clínicos sobre el estado nutricional de los pacientes pediátricos, donde la tasa de eventos adversos serios y de discontinuación del tratamiento fue superior para teduglutida. Tampoco no se hallaron otros desenlaces importantes como calidad de vida.

‡ Si bien es un medicamento de alto costo para nuestra región, este dominio fue clasificado como incierto debido a que no se pueden ponderar los potenciales ahorros que conllevaría la disminución de los requerimientos de nutrición parenteral.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Donato M, Ciapponi A, Alfie V, Rojas C, Klappenbach R, Bardach A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. ***Teduglutida en síndrome de intestino corto.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 826, Buenos Aires, Argentina. Abril 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de teduglutida en pacientes mayores a un año de edad con síndrome de intestino corto y consecuente falla intestinal, dependientes de nutrición parenteral, podría disminuir significativamente los requerimientos del soporte parenteral a mediano plazo. Sin embargo, para el uso de teduglutida no se observaron mejorías del estado nutricional de los pacientes pediátricos, y presentó una tasa significativamente mayor de eventos adversos serios (mayoritariamente gastrointestinales) y de discontinuación del tratamiento respecto al estándar de cuidado.

Las guías de práctica clínicas relevadas para adultos con síndrome de intestino corto recomiendan teduglutida en pacientes con falla intestinal dependientes de nutrición parenteral para disminuir los requerimientos del soporte, pero advierten sobre el perfil de seguridad y el elevado costo del tratamiento. Ninguno de los países de Latinoamérica relevados incorpora la tecnología dentro de sus prestaciones, mientras que la mayoría de los países de altos ingresos relevados brinda cobertura para la tecnología en la indicación evaluada.

No se hallaron evaluaciones económicas para Argentina, ni para el resto del mundo. Se trata de un medicamento de alto costo y muchos países mantienen acuerdos comerciales para poder brindar cobertura.

TEDUGLUTIDE IN SHORT BOWEL SYNDROME

CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that the use of teduglutide in parenteral nutrition-dependent patients with short bowel syndrome and subsequent intestinal failure over-one-year-old might significantly reduce parenteral support requirements at medium term. However, the use of teduglutide did not show improvement in the nutritional status of pediatric patients and showed a significantly higher rate of serious adverse events (most of them gastrointestinal) and treatment discontinuation versus the standard of care.

The clinical practice guidelines consulted for adults with short bowel syndrome recommend teduglutide in parenteral nutrition-dependent patients with intestinal failure to decrease support requirements, but they warn against its safety profile and high treatment cost. None of the Latin American countries consulted include this technology in their coverage policies, while most of the high-income countries consulted cover this technology for the assessed indication.

No economic evaluations have been found in Argentina or in the rest of the world. This is a very expensive drug and many countries have entered into commercial agreements to provide coverage.

To cite this document in English: Donato M, Ciapponi A, Alfie V, Rojas C, Klappenbach R, Bardach A, Augustovski F, Garcia Marti S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. ***Teduglutide in short bowel syndrome.*** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 826, Buenos Aires, Argentina. April 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El síndrome del intestino corto (SIC) es un estado de malabsorción congénito o adquirido que generalmente es causado por una resección extensa del intestino delgado. Las causas comunes de SIC incluyen enterocolitis necrotizante, atresia intestinal congénita, gastrosquisis y vólvulo. La insuficiencia intestinal es un término más amplio que se refiere al estado de malabsorción en el que la función gastrointestinal de un individuo es inadecuada para mantener el estado de nutrientes, crecimiento e hidratación sin suplementos intravenosos o enterales.[1]

Estimar su prevalencia plantea un desafío, debido a su etiología multifactorial, definiciones heterogéneas y dificultad para estimar la longitud intestinal. Se calcula que su prevalencia varía de uno a ocho casos por millón de habitantes, siendo considerada una enfermedad poco frecuente. 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] Un reporte sobre 155 personas con SIC neonatal proveniente de un centro de referencia en Argentina estimó una sobrevida del 81% a los tres años de seguimiento.[3]

El soporte con nutrición parenteral 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 nutrición parenteral.[4] Sin embargo, 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 nutrición parenteral sea permanente se eleva. El mencionado reporte argentino estimó que el porcentaje de personas con SIC neonatal que logran la adaptación intestinal es del 50%.[3]

Las complicaciones agudas y crónicas (infecciones asociadas a catéter, trombosis vasculares, cirrosis hepática) de la nutrición parenteral 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, enteroplastía serial transversa).[4,5]

Se postula que el uso de teduglutida provocaría 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 para alcanzar la independencia de la nutrición parenteral.

2. Tecnología

La teduglutida es un análogo del péptido 2 similar al glucagón (GLP-2, su sigla del inglés *Glucagon-Like Peptide-2*), donde la activación de los receptores de GLP-2 conduce a la liberación local de factor de crecimiento similar a la insulina, óxido nítrico y factor de crecimiento de queratinocitos. La administración de teduglutida preservaría la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y el crecimiento normal del intestino mediante un aumento de la longitud de las vellosidades intestinales y la profundidad de las criptas. Se administra por vía subcutánea una vez al día a razón de 0,05 mg/kg de peso corporal para el tratamiento del síndrome del intestino corto.[6]

Se encuentra aprobada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores a un año con SIC dependientes de nutrición parenteral por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).[7–9] Recientemente, ANMAT ha aprobado también una presentación pediátrica.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de teduglutida en síndrome de intestino corto.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes adultos y pediátricos con síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral en cuidado estándar.
Intervención	Teduglutida y cuidado estándar.
Comparador	Cuidado estándar, con o sin placebo

Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: calidad de vida, mejora del estado nutricional, reducción media del volumen y de la cantidad de infusiones de soporte parenteral, aumento del volumen de nutrición enteral, aumento de las concentraciones plasmáticas de citrulina. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron tres ECAs, una RS, dos análisis post hoc, dos GPC, y 24 informes de políticas de cobertura de teduglutida para el síndrome de intestino corto.

5.1 Eficacia y seguridad

Adolescentes y adultos

Jappensen y cols. publicaron 2012 un ECA (STEPS-1) doble ciego con el objetivo de evaluar teduglutida frente a placebo en adolescentes y adultos con síndrome de intestino corto con falla intestinal, y dependientes de nutrición parenteral.[10] Es importante remarcar que debido a que las reacciones adversas en el lugar de la inyección o los cambios estomales que ocurren frecuentemente con teduglutida son evidenciables a la inspección ocular, el cegamiento podía romperse tanto para el observador como para el médico tratante. Se aleatorizaron 86 pacientes a recibir 0,05 mg/kg/día de teduglutida subcutánea (n=43) o placebo con cuidado estándar (n=43) a 24 semanas de seguimiento. El desenlace principal estudiado era la reducción en un 20% del soporte nutricional desde la línea base, donde la reducción se realizaba cuando los volúmenes de orina de 48hs excedían los valores iniciales en aproximadamente un 10%. A las 24 semanas de seguimiento se observó una proporción significativamente mayor de respondedores para quienes recibieron teduglutida respecto a quienes recibieron placebo (27/43 [63%] vs. 13/43 [30%]; p<0,002). La reducción semanal media en el volumen de soporte parenteral también se mostró favorable para el grupo de teduglutida en comparación con placebo (4,4 ± 3,8 L vs. 2,3 ± 2,7 L; p <0,001). También, el porcentaje de pacientes con una reducción de por lo menos un día en la necesidad semanal de soporte parenteral fue mayor en el grupo de teduglutida que en el grupo de placebo (21/39 [54%] vs. 9/39 [23%]; p=0,005) y la teduglutida aumentó las concentraciones plasmáticas de citrulina, un biomarcador de la masa mucosa.

Schawartz y cols. publicaron en 2016 un ECA (STEPS-2) abierto, de extensión a dos años, de pacientes que completaron el estudio de fase II STEPS mencionado anteriormente, sumado a quienes completaron las fases de optimización y estabilización de fluidos en el estudio STEPS pero no fueron elegibles.[11] Se incluyeron un total de 88 pacientes, donde 65 (74%) completaron el seguimiento, que recibieron hasta 30 meses de tratamiento con teduglutida subcutánea a 0,05 mg/kg/día. El motivo más frecuente para discontinuar el tratamiento fue la aparición de eventos adversos (n=19), seguido por decisión del paciente (n=4) o por parte del investigador (n=4) y una muerte no relacionada al tratamiento. Al igual que el estudio SPEPS-1, el desenlace principal estudiado era la reducción en un

20% del soporte nutricional desde la línea base. En el análisis por intensión de tratar este desenlace fue alcanzado en el 89% de los pacientes (33/37) en el grupo que había recibido teduglutide en la randomización de STEPS-1, en el 46% (18/39) en el grupo que había recibido inicialmente placebo en la randomización de STEPS-1 y en el 50% (6/12) en los que no fueron elegibles en ese estudio. Finalmente, se reporta que un total de 13 pacientes lograron una autonomía enteral total (diez en el grupo que inició con teduglutida [30 meses de exposición], dos en el grupo que inició con placebo [24 meses de exposición] y uno en el grupo no fueron elegibles inicialmente al estudio STEPS-1 [24 meses de exposición]).

Seidner y cols. publicaron en 2018 un ECA (STEPS-3) abierto de extensión a un año de los pacientes que completaron el estudio de fase II STEPS y el estudio STEPS-2 mencionado anteriormente.[10] Los pacientes recibieron teduglutida durante un máximo de 42 meses de tratamiento (pacientes incluidos en STEPS y luego STEPS-2), mientras que los que solo se incluyeron en el STEPS-2, recibieron un máximo de 36 meses. Se incluyeron un total de 14 pacientes, de los cuales 13 completaron el seguimiento. Dentro de este grupo cinco pacientes habían recibido teduglutida en los estudios de STEPS y STEPS-2 (grupo 1) y nueve que habían recibido placebo con cuidado estándar en STEPS y fueron aleatorizados a recibir teduglutida en STEPS-2 o directamente recibieron el tratamiento en STEPS-2 (grupo 2). Al finalizar el seguimiento se observó una reducción media de los requerimientos semanales de nutrición parenteral desde el inicio del tratamiento de Steiner 9,8 +/- 14,4 L (50%) y 3,9 ± 2,8L (48%) para el grupo 1 y 2, respectivamente. También, la media de infusiones disminuyó en 3 ±4,6 y 2,1 ± 2,2 días por semana, respectivamente; ningún paciente presentó un evento adverso grave relacionado con el tratamiento.

Pape y cols. publicaron en 2020 un análisis de datos de seguridad de cuatro ECAs de teduglutida en adolescentes y adultos con SIC con falla intestinal dependientes de nutrición parenteral.[12] El estudio informó datos de seguridad de hasta 2,5 años, con un total de 222 personas-año, para teduglutida. Los eventos adversos leves a moderados fueron los más reportados con una incidencia similar entre teduglutida y placebo con cuidado estándar. Para los pacientes que participaron de los estudios de extensión hasta los dos años de seguimiento, un total de 101 pacientes (58,4%, 259 eventos) requirieron algún tratamiento de emergencia debido a los eventos adversos, siendo 56 (32,4%) los que presentaron un evento adverso serio; mientras que para placebo estos números fueron de 17 (28,8%, 34 eventos) y 8 (13,6%) pacientes. Finalmente, para teduglutida, un total de 34 pacientes (19,7%, 52 eventos) discontinuaron y tres fallecieron debido a complicaciones de la enfermedad, mientras que para placebo no se observaron decesos y cuatro discontinuaron el tratamiento también debido a eventos adversos. El estudio concluyó que no se identificaron nuevos problemas de seguridad en el análisis conjunto de los cuatro ensayos clínicos. Los eventos adversos serios que tuvieron tratamiento con más frecuencia fueron de origen gastrointestinal, de acuerdo con la condición de la enfermedad subyacente y la acción intestinotrófica de teduglutida.

Ring y cols. publicaron en 2017 una RS con el objetivo de evaluar la asociación entre la administración de análogos de GLP-2 y neoplasia intestinal.[13] Se incluyeron cuatro ensayos en animales y dos ECAs en humanos con un seguimiento de 24 a 30 meses. En los dos ECAs (n=148, 127 colonoscopias) en humanos, teduglutida a dosis de 0,5 mg/kg/día o 0,10 mg/kg/día, se observó que un solo paciente

desarrolló un adenocarcinoma hepático metastático atribuido al tratamiento, nueve casos de pólipos gastrointestinales, cinco de adenoma, uno de pólipo hiperplásico, uno de pólipo inflamatorio rectal, dos no clasificado (de los cuales dos tenían pólipos al inicio del estudio), y uno con pólipo adenomatoso y cambios displásicos.

Pediátricos

Kocoshis y cols. publicaron en 2020 un ECA de fase III con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de teduglutida frente al estándar de cuidado en pacientes pediátricos con insuficiencia intestinal por síndrome de intestino corto a las 24 semanas de seguimiento.[14] Se incluyeron 59 pacientes con una media de edad de 7 años para la rama de teduglutida 0,025 mg/kg (n=24) y estándar de cuidado (n=9), mientras que fue de 6 años para la dosis de teduglutida de 0,05 mg/kg (n=26). El número de pacientes que recibieron nutrición enteral al inicio del estudio fue de 18 (75%), 25 (96%) y 9 (100%) para el grupo de 0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg de teduglutida y el grupo de estándar de cuidado, respectivamente. Un total de 13 de 24 (54%), 18 de 26 (69%) y uno de nueve (11%) alcanzaron el desenlace primario de reducción de al menos un 20% de nutrición parenteral para el grupo de 0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg de teduglutida y el grupo de estándar de cuidado, respectivamente. Un total de dos pacientes (8,3%) para la dosis de 0,025 mg/kg y tres pacientes (11,5%) para la dosis de 0,05 mg/kg de teduglutida lograron autonomía enteral. Respecto a los eventos adversos que requirieron tratamiento, el 98% de los pacientes con teduglutida y 100% de los que recibieron el estándar de cuidado lo experimentaron, siendo los más frecuentes pirexia y vómitos; sin embargo, ninguno de ellos discontinuó el tratamiento. Los pacientes que recibieron teduglutida obtuvieron reducciones estadísticamente significativas respecto a estándar de cuidado para la reducción del volumen de nutrición parenteral, de calorías en la nutrición parenteral, de la cantidad y duración de las infusiones semanales y del aumento de niveles de citrulina respecto al estado basal. Respecto al estado nutricional, para los pacientes que recibieron teduglutida no se observaron diferencias clínicamente relevantes respecto al estado basal para del cambio del puntaje z para el peso, altura o índice de masa corporal.

Hills y cols. publicaron en 2020 un análisis de cuatro estudios (dos ECAs diferentes y dos datos interinos de estudios seguimientos abiertos) en pacientes pediátricos con insuficiencia intestinal por síndrome de intestino corto hasta las 24 semanas de seguimiento.[15] Se incluyeron 89 pacientes que recibieron teduglutida, donde 87 comenzaron con el tratamiento en los ECAs iniciales y otros dos pacientes que recibieron estándar de cuidado en el estudio principal por 24 semanas y luego teduglutida en el estudio de extensión posterior. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 83 (8,3 a 161,3) semanas; mientras que la mediana de duración de la exposición a teduglutida fue de 51,7 (5,0 a 94,7) semanas, donde 74 pacientes (71,9%) fueron expuestos por más de 24 semanas. Se reportó una muerte (1,1 %) y un total de 36 (40,4%) pacientes reportaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, definido como el evento que interrumpe las actividades habituales de la vida diaria o afecta significativamente el estado clínico o puede requerir una intervención terapéutica intensiva, donde tres (3,4%) tuvieron eventos adversos serios que fueron íleo, acidosis D-láctica y obstrucción gastrointestinal por heces duras.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó una ETS en 2016 concluyó que no se identificaron resultados válidos, confiables y con diferencias mínimas clínicamente relevantes asociadas al uso de teduglutida respecto a placebo y/o estándar de cuidado en adultos; mientras que el experto clínico consultado confirmó que una reducción del 20% del volumen de la nutrición parenteral es considerable clínicamente.[16] En otra ETS de CADTH en pacientes pediátricos, publicada en 2020, concluyó que teduglutida (0,05 mg/kg) redujo el volumen y cantidad de infusiones de nutrición parenteral y que, en algunos pacientes, se asoció al aumento de la nutrición enteral y la discontinuación de la nutrición parenteral, sin embargo esta evidencia provenía de estudios que presentaban muchos problemas metodológicos. No obstante, el mismo reporte añade que no se observaron mejoras en el estado nutricional evaluado a través del peso y altura, y que el uso de teduglutida también se asoció un aumento significativo de los eventos adversos respecto al estándar de cuidado.[17] El Consorcio de Medicinas Escocesas (SMC, su sigla del inglés *Scottish Medicines Consortium*) publicó en el 2020 una ETS donde recomienda el tratamiento con teduglutida en pacientes mayores a un año con síndrome intestino corto basada en los estudios y mejora de los observada en los desenlaces ya mencionados.[18] El Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado de Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) está desarrollando una ETS de teduglutida para SIC.[19]

5.3 Costos de la tecnología

El costo del tratamiento mensual aproximado con teduglutida 0,05 mg/kg, estimado a partir del precio de venta al público, seria de ARS 3.047.459 (ARS, pesos argentinos) equivalentes a USD 31.097 (dólares estadounidenses, abril/2021) para pacientes adultos de hasta 100kg y pediátricos con máxima tolerancia al tratamiento, respectivamente.[20,21] Cada frasco ampolla con polvo de teduglutida contiene 5mg, y una vez reconstituido el periodo de almacenamiento es de hasta 3 horas a menos de 25 grados centígrados.[7]

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación

Ningún país de Latinoamérica relevado, incluido Argentina, brinda cobertura o menciona a la teduglutida para ninguna indicación.[22–28] La mayoría de los países de altos ingresos relevados lo reembolsan en población adulta y pediátrica mayor a un año de edad para la indicación evaluada, condicionada por una sensible reducción del precio por parte del productor de la tecnología.[19,29,38,30–37] Para dar efectivamente cobertura existe consenso entre estos países en exigir que los pacientes deben tener al inicio del tratamiento un apoyo parenteral estable o sin mejoría en la alimentación enteral durante al menos los tres meses anteriores, el soporte parenteral debe proporcionar más del 30% de las necesidades calóricas y/o de líquidos/electrolitos, que la duración acumulada de por vida

de la terapia de apoyo parenteral debe ser de al menos 12 meses. Como criterios de mantenimiento del tratamiento exigen una respuesta al tratamiento mediante una reducción de al menos un 20% en el volumen de soporte parenteral en comparación con el estado basal.[30–32,37]

La Sociedad Europea de Metabolismo y Nutrición Clínica en 2016 y la Alianza Británica para la Falla Intestinal en 2018 recomiendan la utilización de teduglutida en adultos con síndrome de intestino corto por falla intestinal. [39,40] Las guías no se expiden sobre los pacientes pediátricos debido a que no eran el objetivo del trabajo o no contaban aún con la aprobación regulatoria para esa población. La guía británica destaca que los GLP-2 tienen el potencial beneficio de reducir los síntomas (menor producción de estomas/diarrea) y ayudar a los pacientes con intestino corto a reducir o detener la cantidad de apoyo parenteral requerido mientras se administra el tratamiento, aunque son extremadamente caros y existe incertidumbre acerca de que puedan promover el desarrollo de neoplasias.[39]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Adultos con síndrome de intestino corto	Niños con síndrome de intestino corto
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[22,23]	Argentina	2004/2021	NM*/ NM*	NM*/ NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[24]	Brasil	2021	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[41]	Brasil	2021	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[26]	Chile	2019	NM*	NM*
	POS (#)[25]	Colombia	2021	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[28]	México	2020	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[27]	Uruguay	2021	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[34,35]	Alemania	2017	Si	Si
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[32]	Australia	2021	Si	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[30,31]	Canadá	2021	Si	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS)[29]	Francia	2017	Si	Si
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[33]	EE.UU.	2021	NM	NM
	Aetna[37]	EE.UU.	2021	Si	Si
	Anthem[38]	EE.UU.	2021	Si	Si
	Cigna[36]	EE.UU.	2021	NM	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[19]	Reino Unido	2021	NM	NM
Guías de práctica	Alianza Británica para la Falla Intestinal[39]	Reino Unido	2018	Si	NM
	Sociedad Europea de Metabolismo y Nutrición Clínica[40]	Europa	2016	Si	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

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 circunstancia 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.*

Proceso de Consulta Pública*. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Takeda, Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral, Federación Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Trasplantes, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.*

Informe de Respuesta Rápida N°826

Teduglutida en síndrome de intestino corto

Actualización del documento N° 420

Fecha de realización: Abril del 2021

ISSN 1668-2793

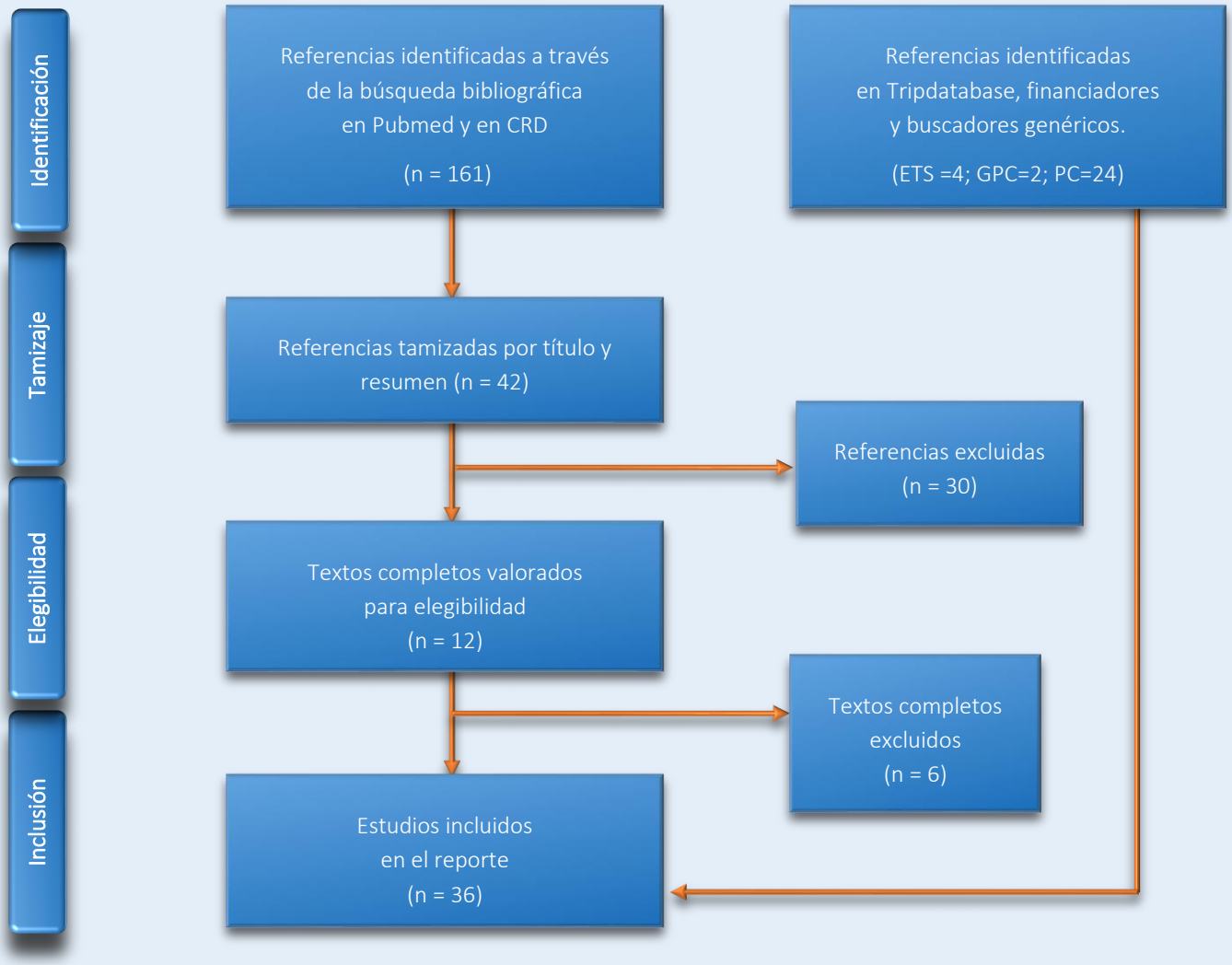
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

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

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 31 de Marzo de 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Teduglutide[Supplementary Concept] OR Teduglutide[tiab] OR Gattex[tiab] OR Revestive[tiab]) AND (Short Bowel Syndrome[Mesh] OR Short Bowel[tiab] OR SBS[tiab] OR Intestinal Rehab*[tiab] OR SBD[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



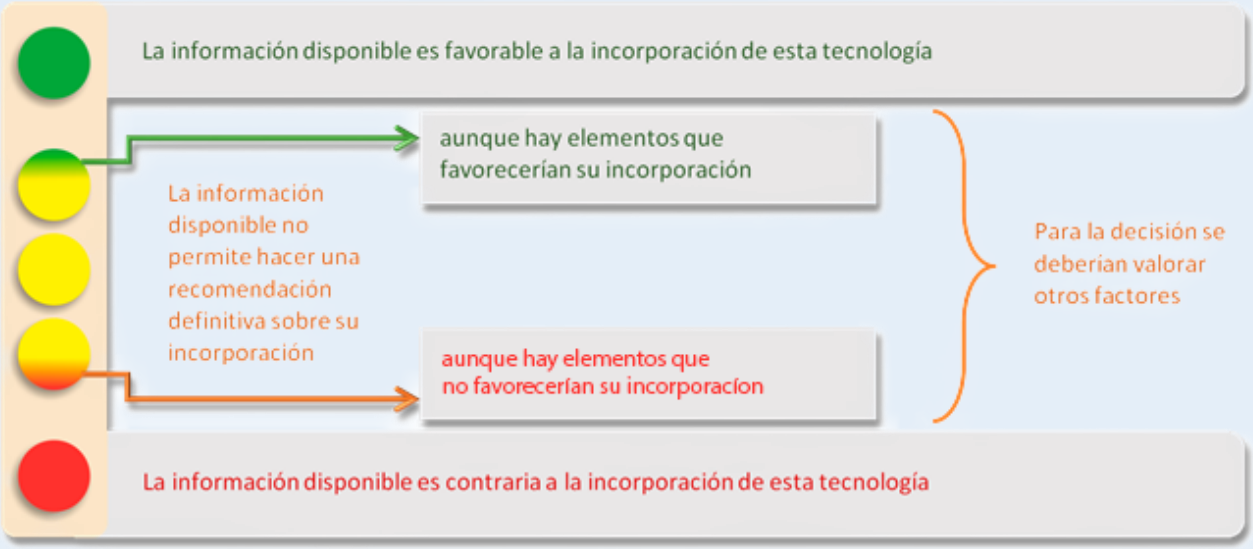
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

**Costo-efectivo*: *se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.*

[§]***Alto impacto presupuestario**: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).*

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador**: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).*

[£]***Población afectada pequeña**: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.*

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

BIBLIOGRAFÍA

1. DiBaise J, Lamont J, Grover S. UpToDate. Pathophysiology of short bowel syndrome. www.uptodate.com. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
2. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020;52(3):253-261. doi:10.1016/j.dld.2019.11.013
3. Martinez, Fabeiro, Dalieri , et al. Síndrome de instestino corto neonatal. Evolución de una cohorte de 30 años. Poster para el 6to Congreso Argentino de Nutrición Pediátrica. https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_resumenes-nutricion_1494437041.pdf. Published 2017. Accessed June 18, 2021.
4. DiBaise J, Lamont J, Grover S. UpToDate. Management of the short bowel syndrome in adults. www.uptodate.com. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
5. Nightingale J, Woodward JM, Gastroenterology SB and NC of the BS of. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv12. doi:10.1136/gut.2006.091108
6. IBM Micromedex solutions. Teduglutide. www. micromedexsolutions.com. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 8476/19. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYDS_8476-19.pdf. Published 2019. Accessed April 7, 2021.
8. European Medicine Agency. Teduglutide. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revestive. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
9. U.S. Food & Drug Administration. Teduglutide. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
10. 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.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.09.007
11. 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;7(2):e142. doi:10.1038/ctg.2015.69
12. Pape U-F, Iyer KR, Jeppesen PB, et al. Teduglutide for the treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled safety data from four clinical trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820905766-1756284820905766. doi:10.1177/1756284820905766
13. Ring LL, Nerup N, Jeppesen PB, Svendsen LB, Achiam MP. Glucagon like peptide-2 and neoplasia; a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(3):257-264. doi:10.1080/17474124.2018.1417032
14. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(4):621-631. doi:10.1002/jpen.1690
15. Hill S, Carter BA, Cohran V, et al. Safety Findings in Pediatric Patients During Long-Term Treatment With Teduglutide for Short-Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: Pooled Analysis of 4 Clinical Studies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. December 2020.

doi:10.1002/jpen.2061
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Teduglutide. https://www.cadth.ca/teduglutide. Published 2015. Accessed April 7, 2021.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Teduglutide. https://www.cadth.ca/teduglutide-0. Published 2020. Accessed April 7, 2021.
18. Scottish Medicines Consortium. Teduglutide. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5054/teduglutide-revestive-resub-final-jan-2020-for-website.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2021.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Teduglutide. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10048. Published 2020. Accessed April 7, 2021.
20. Kairos web. Teduglutida. https://ar.kairosweb.com/precio/producto-revestive-28569/. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
21. Banco Nación. Cambio de divisas. https://www.bna.com.ar/Personas. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
22. Ministerio de Salud. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf. Published 2004. Accessed April 7, 2021.
23. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 465/2021. https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-465-2021-347554/texto. Published 2021. Accessed June 12, 2021.
24. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Teduglutida. http://conitec.gov.br/busca?searchword=teduglutida&ordering=newest&searchphrase=all. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
25. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Teduglutida. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=teduglutida&scope=Todos. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
26. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Régimen de Garantías Explícitas en Salud. https://auge.minsal.cl/articulos/decreto-vigente. Published 2019. Accessed April 7, 2021.
27. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Teduglutida. http://www.fnr.gub.uy/search/node/teduglutida. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
28. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. https://www.google.com/search?q=Consejo+de+Salubridad+General+(CSG)+de+México.+Cuadro+Básico+y+Catálogo+de+Medicamentos.+Comisión+Interinstitucional+del+Cuadro+Básico+y+Catálogo+de+Insumos+del+Sector+Salud.&rlz=1C1CHZL_esAR941AR941&oq=Consejo+de+Salubrida. Published 2020. Accessed April 7, 2021.
29. Haute Autorité de Santé (HAS). Teduglutide. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983473/fr/revestive-teduglutide. Published 2017. Accessed April 7, 2021.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Teduglutide in pediatrics. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0606 Revestive - CDEC Final Recommendation November 21%2C 2019_For posting.pdf. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Teduglutide in adults. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0459_Revestive_complete_Jul-

29_16.pdf. Published 2016. Accessed April 7, 2021.
32. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Teduglutide. https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11793Q-11794R-11795T-11806J-11808L-11812Q. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
33. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Teduglutide. https://www.cms.gov/search/cms?keys=teduglutide. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
34. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Teduglutide. https://www.g-ba.de/beschluesse/2182/. Published 2016. Accessed April 7, 2021.
35. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Teduglutide (nueva área de aplicación). https://www.g-ba.de/beschluesse/2839/. Published 2017. Accessed April 7, 2021.
36. Cigna. Teduglutide. https://www.cigna.com/search?query=teduglutide. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
37. Aetna. Teduglutide. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0849.html. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
38. Anthem. Teduglutide. https://www.anthem.com/search/?q=teduglutide. Published 2021. Accessed April 7, 2021.
39. British Intenstinal Failure Alliance (BIFA). Position Stament: Use of peptide growth factors for adults patientes with intestinal failure. https://www.bsg.org.uk/wp-content/uploads/2019/12/Use-of-peptide-growth-factors-for-adult-patients-with-intestinal-failure.pdf. Published 2018. Accessed April 7, 2021.
40. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307. doi:10.1016/j.clnu.2016.01.020
41. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Teduglutida. http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=teduglutida&Search=. Published 2021. Accessed April 1, 2021.