



Rekomendacja nr 165/2024
z dnia 10 stycznia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu Revestive (teduglutyd)
we wskazaniu: zespół krótkiego jelita

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Revestive (teduglutyd) był przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)” i uzyskał negatywną rekomendację wydaną w 2017 roku. Aktualnie oceniane wskazanie jest szersze, niż określone kryteriami uprzednio wnioskowanego programu lekowego, jak również jest szersze od zarejestrowanego wskazania leku, obejmującego leczenie pacjentów od 4. miesiąca wieku skorygowanego i powyżej z zespołem krótkiego jelita. Ponadto wskazanie wg ChPL zawiera doprecyzowanie, że stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.

W analizie klinicznej uwzględniono trzy opracowania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GLP-2, w tym teduglutylu, u pacjentów z zespołem krótkiego jelita (Sabra 2024, Bioletto 2022) i niewydolnością jelit (Gigola 2022).

Wyniki przeglądów wskazują na korzyści leczenia teduglutylidem w zakresie redukcji wsparcia pozajelitowego (PS). Niemniej pełną niezależność od PS uzyskuje tylko część chorych z zespołem krótkiego jelita (ZKJ). Po 6 miesiącach, odpowiedź na leczenie tj. 20% redukcję objętości PS uzyskało 64% pacjentów z ZKJ, po roku: 77%, natomiast po 2 latach: 82%. Jednocześnie odsetek pacjentów leczonych teduglutylidem, którzy mogli osiągnąć niezależność od wsparcia pozajelitowego wynosił 11% po 6 miesiącach, 17% po 1 roku i 21% po ≥ 2 latach (Bioletto 2022). W przeglądzie obejmującym leczenie teduglutylidem pacjentów pediatrycznych (mediana czasu leczenia 24 tyg.), u 36 (16%) odnotowano autonomię jelitową, natomiast u 149 pacjentów (67%) zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe pod względem objętości, kalorii lub godzin wlewu dziennie. W zakresie bezpieczeństwa, najczęściej raportowano powikłania żołądkowo-jelitowe, które wystąpiły u 89 pacjentów leczonych i 11 pacjentów nieleczonych (Gigola 2022).

Uwzględniając dostępne dane szacuje się, że roczny koszt leczenia wynosi ok. 200 - 550 tys. zł w zależności od pacjenta (dawkowanie leku zależy od masy ciała chorego). Zgodnie z aktualizacją wyników analizy wpływu na budżet z 2016 r. (raport OT.4351.35.2016), oszacowania wynoszą ok. 23,1 mln PLN w I roku, 15,9 mln PLN w II roku, 6,1 mln PLN w III roku i 1,2 mln PLN w IV roku przyjętego horyzontu czasowego. Populację dorosłych spełniających szczegółowe kryteria włączenia w programie lekowym oszacowano wówczas na 34, 29, 4, i 4 odpowiednio w kolejnych latach refundacji leku. Należy jednak wziąć pod uwagę, że aktualnie oceniane wskazanie w imporcie docelowym jest szersze i nie obejmuje kryteriów kwalifikacji do leczenia.

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia ZKJ podkreślają, że stosowanie leku jest zalecane u wybranych pacjentów, po zoptymalizowaniu diety. Jednocześnie lek powinien być przepisywany wyłącznie przez ekspertów, którzy mają doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ZKJ by zrównoważyć korzyści z podania interwencji w stosunku do działań niepożądanych i potencjalnych ryzyk.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Revestive (teduglutyd) w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Revestive (teduglutyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 mg, we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.

Problem zdrowotny

Zespół krótkiego jelita (ZKJ) to stan kliniczny związany z pozostawieniem jelita cienkiego o długości <200 cm u osoby dorosłej (<25% długości jelita cienkiego u dzieci; pomiar od zgięcia dwunastniczo-czczego; dotyczy jelita w ciągłości przewodu pokarmowego [bez ślepej pętli]).

Przyczyną ZKJ jest rozległa resekcja, np. z powodu martwicy jelita (pochodzenia naczyniowego [zator, zakrzep tętnicy lub żyły krezkowej górnej] lub na skutek zadzierzgnięcia), urazu, powikłań pooperacyjnych, choroby Leśniowskiego i Crohna, rodzinnej polipowatości.

Wchłanianie niektórych substancji pozostaje trwale upośledzone. Z różnym nasileniem występują: biegunka, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, kwasica, niedożywienie, niedobory magnezu, wapnia i fosforanów, witamin A, D, E (rzadko K), B1, B12, kwasu foliowego, pierwiastków śladowych (cynku, selenu, miedzi). W dłuższym czasie rozwijają się różne powikłania: kamica pęcherzyka żółciowego, kamica nerkowa, niewydolność wątroby związana z niewydolnością jelit, metaboliczna choroba kości, przednerkowa niewydolność nerek.

Według ekspertów ankietowanych przez Agencję zespół krótkiego jelita dotyczy 300-400 pacjentów w Polsce (opinie z 2016 roku).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano najlepszą terapię podtrzymującą obejmującą żywienie pozajelitowe oraz środki farmakologiczne stosowane w celu kontroli objawów choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną Revestive jest teduglutyd - analog glukagonopodobnego-peptydu 2 (ang. glucagon-like peptide-2, GLP-2).

Lek jest wskazany do stosowania u pacjentów od 4. miesiąca wieku skorygowanego i powyżej z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS). Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.

Produkt Revestive (teduglutyd) był przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku, uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (12/2017) i negatywną rekomendację Prezesa (6/2017) w sprawie objęcia refundacją leku w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej uwzględniono trzy opracowania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analogów peptydu glukagonopodobnego 2 (GLP-2) u pacjentów z zespołem krótkiego jelita (Sabra 2024, Bioletto 2022) i niewydolnością jelit (Gigola 2022).

Włączone przeglądy wg skali AMSTAR charakteryzowały się krytycznie niską jakością.

Wzięto także pod uwagę ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawioną w AWA Revestive (OT.4351.35.2016), wyniki zamieszczono w raporcie OT.4211.38.2024.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Sabra 2024

W przeglądzie uwzględniono 23 badania pierwotne z udziałem 843 pacjentów w wieku od 4 do 62 lat (mediana 50,3 lat).

Metaanaliza sieciowa obejmowała 3 substancje z grupy GLP-2 (różne dawki): teduglutyd (0,025; 0,05 i 0,1 mg/kg/dzień), glepaglutyd (0,1; 1 i 10 mg/dzień) i apraglutyd (10 i 5 mg/tydzień). Czas trwania leczenia wynosił od 1 do 32 tygodni.

Leczenie teduglutydem wykazało pozytywne efekty w zwiększaniu poziomu cytruliny w osoczu (wszystkie dawki). Wykazano również wpływ glepaglutynu na zmniejszenie fosfatazy alkaicznej (ALP) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT), co wg autorów przeglądu wskazuje na poprawę krążenia jelitowo-wątrobowego i syntezy kwasów żółciowych, a tym samym zmniejszenie cholestazy wątrobowej.

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania apraglutynu, teduglutynu i glepaglutynu było zakażenie związane z cewnikiem.

Bioletto 2022

Oceniany wskaźnik odpowiedzi na leczenie¹ był o 36% (95% CI: 22%; 50%) wyższy w grupie teduglutylidu niż w grupie placebo (wynik w oparciu o dwa badania RCT).

Po uwzględnieniu łącznych wyników skuteczności z badań RCT i badań obserwacyjnych, które oceniały główny punkt końcowy po 6 miesiącach, wskaźnik odpowiedzi wyniósł 64% (95% CI: 45%; 81%), bez istotnej różnicy między wynikami z RCT i z badań obserwacyjnych. Po 1 roku wynosił 77% (95% CI: 67%; 86%), natomiast po 2 latach leczenia: 82% (95% CI: 65%; 94%).

Odsetek pacjentów leczonych teduglutylidem, którzy mogli osiągnąć niezależność od wsparcia pozajelitowego wynosił 11% (95% CI: 2%; 24%) po 6 miesiącach, 17% (95% CI: 9%; 26%) po 1 roku i 21% (95% CI: 12%; 31%) po ≥ 2 latach.

Analiza wskazała ponadto, że skuteczność teduglutylidu była istotnie zależna od anatomii jelita.

Gigola 2022

Spośród 223 pacjentów pediatrycznych leczonych teduglutylidem (różne dawki), 36 pacjentów (16%) osiągnęło autonomię jelitową po medianie 24 tygodni leczenia (IQR: 24–48 tygodni), a 149 pacjentów (67%) wykazało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe pod względem objętości, kalorii lub godzin wlewu dziennie. Trzydziestu ośmiu pacjentów, u których zmniejszono zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe, znajdowało się w grupie dawkowania leku 0,025 mg/kg/dzień, 105 w grupie 0,05 mg/kg/dzień, jeden pacjent w grupie 0,02 mg/kg/dzień, a u pięciu pacjentów dawka nie była znana.

W badaniach raportowano występowanie powikłań żołądkowo-jelitowych (89 przypadków u pacjentów leczonych i 11 u pacjentów nieleczonych). Do pozostałych (więcej niż dwa zdarzenia) należały: infekcje górnych dróg oddechowych, powikłania związane z centralnym dostępem żylnym, gorączka, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub trzustki, odwodnienie lub zaburzenia elektrolitowe lub siniaki w miejscu wstrzyknięcia.

ChPL Revestive

Działania niepożądane zostały zebrane w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących teduglutylidu z udziałem 109 pacjentów z SBS, otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę i 0,10 mg/kg mc./dobę przez okres do 24 tygodni. U około 52% pacjentów leczonych teduglutylidem wystąpiły działania niepożądane (w porównaniu z 36% pacjentów, którym podawano placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból brzucha i wzdęcia (45%), zakażenia układu oddechowego (28%) (w tym zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych), nudności (26%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból głowy (16%) i wymioty (14%). U około 38% pacjentów ze stomią wystąpiły żołądkowo-jelitowe powikłania stomii. Większość tych objawów miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W długoterminowym badaniu będącym przedłużeniem badania głównego, prowadzonym metodą otwartej próby, nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących teduglutylid w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę w okresie do 30 miesięcy.

Ponadto, zgodnie z ChPL do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: schorzenia grypopodobne, zmniejszony apetyt, przewodnienie, niepokój, bezsenność, zastoinowa niewydolność serca, kaszel, duszność, polipy w obrębie jelita grubego, zwężenie okrężnicy, wzdęcia,

¹ odsetek pacjentów, u których osiągnięto redukcję wsparcia pozajelitowego (PS), zdefiniowaną jako 20% redukcja objętości PS w stosunku do wartości wyjściowej

niedrożność jelit, zwężenie przewodu trzustkowego, zapalenie trzustki, zwężenie jelita cienkiego, cholestaza, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, obrzęki obwodowe.

Ograniczenia

Analizowane w opracowaniach były różne dawki leku, w tym odmienne niż wskazane w ChPL Revestive. W zakresie punktów końcowych, we włączonych przeglądach systematycznych, nie analizowano wpływu na jakość życia pacjentów.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 PLN/QALY.

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) szacunkowa cena brutto sprzedaży produktu leczniczego Revestive w aptecce wynosi 66 020,44 PLN za opakowanie 28 ampułek (dane MZ z 23 października 2024 r.).

Zgodnie danymi NFZ, koszt żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych wynosi 230,00 PLN za osobodzień (83 950 PLN/rok), natomiast koszt żywienia pozajelitowego dzieci w warunkach domowych wynosi 402,00 PLN za osobodzień (146 730 PLN/rok).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, nie wydano dotychczas żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Revestive w ocenianym wskazaniu.

Uwzględniając dostępne dane, roczny koszt stosowania produktu u jednego pacjenta oszacowano na 206,55 tys. PLN w przypadku pacjenta pediatrycznego oraz na 550,80 tys. PLN u osoby dorosłej (analiza uwzględniająca koszty wyłącznie zużytego leku).

Powyższe może nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego z uwagi na niepewności wynikające głównie z przyjętych kosztów, które są uzależnione od masy ciała pacjenta oraz czasu trwania leczenia (przyjęto konserwatywnie, że pacjenci nie przerywają terapii).

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji docelowej nie oszacowano prognozowanego wpływu na budżet związanego z finansowaniem ocenianego leku w ramach importu docelowego.

Przeprowadzono natomiast aktualizację wyników BIA z 2016 r.(OT.4351.35.2016). Koszt finansowania teduglutylidu to ok. 23,1 mln PLN; 15,9 mln PLN; 6,1 mln PLN i 1,2 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia, przede wszystkim oceniane wskazanie w imporcie docelowym jest szersze niż uprzednio oceniane. Ww. analiza obejmowała pacjentów dorosłych w programie lekowym (tj. spełniających szczegółowe kryteria włączenia). Populację oszacowano wówczas na 34, 29, 4, i 4 - odpowiednio w kolejnych 4 latach refundacji leku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono 2 dokumenty dotyczące leczenia zespołu krótkiego jelita (ZKJ) u dorosłych: europejskie ESPEN z 2023 r. oraz amerykańskie AGA z 2022 r.

Stosowanie teduglutylidu jest zalecane u pacjentów z ZKJ i niewydolnością jelita. Wytyczne wskazują, aby teduglutyd był stosowany u wybranych pacjentów, po zoptymalizowaniu diety i po wykorzystaniu standardowych metod leczenia ZKJ. Lek powinien być przepisywany przez ekspertów, którzy mają doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z ZKJ by zrównoważyć korzyści z podania interwencji w stosunku do działań niepożądanych i potencjalnych ryzyk. Teduglutyd nie powinien być stosowany u pacjentów z aktywną lub niedawną chorobą nowotworową.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 12 rekomendacji refundacyjnych wydanych przez 6 organizacji HTA w innych krajach (uwzględnione w raporcie OT.4351.35.2016 wraz z aktualizacją). Część dokumentów wskazywała warunki finansowania dotyczące kryteriów włączania populacji docelowej oraz obniżenia kosztów leczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2026.2024.3.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady nr 157/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.38.2024 Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Revestive (teduglutyd) we wskazaniu: zespół krótkiego jelita.