

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TEDUGLUTIDUM

INDICAȚIE: în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS)

Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie

Data depunerii dosarului

13.11.2025

Numărul dosarului

80908

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou reprezentat de populația de pacienți cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TEDUGLUTIDUM

1.2. DC: Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: A16AX08

1.4 Data eliberării APP: 30 august 2012

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrație	1,25 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 28 flacoane de pulbere și 28 seringi preumplute

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 36/19.01.2026:

Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 28 flacoane de pulbere și 28 seringi preumplute.
Concentrație	1,25 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	41.038,45
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.465,65

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.

Tratamentul nu trebuie inițiat până când este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor intravenoase și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Doze

Copii și adolescenți (≥ 4 luni)

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul SIS la copii și adolescenți.

Doza recomandată de Revestive la copii și adolescenți (cu vârste între 4 luni – vârstă gestațională corectată și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 1,25 mg sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. La pacienții cu o greutate corporală > 20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă. Se recomandă o perioadă de tratament de 6 luni, după care se va face evaluarea efectelor tratamentului. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni.

Tabelul 1: Volumul de injecție în funcție de greutatea corporală pentru copii și adolescenți (≥ 4 luni)

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

* - La pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală > 20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg. Pentru informații legate de dozare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Adulți

Doza recomandată de Revestive la adulți este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. La pacienții adulți, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg. Pentru informații legate de dozare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii (< 4 luni)

În prezent nu există date disponibile privind copiii cu vârsta sub 4 luni – vârstă gestațională corectată.

Mod de administrare

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Revestive nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, produse diverse pentru tractul digestiv și metabolism.

Peptida 2 umană asemănătoare glucagonului (GLP-2) produsă pe cale naturală este o peptidă secretată de celulele L intestinale. Efecte sale cunoscute sunt creșterea fluxului sanguin intestinal și portal, inhibarea secreției de acid gastric și scăderea motilității intestinale. Teduglutida este un analog al GLP-2. În cadrul a mai multe studii non-clinice s-a demonstrat că teduglutida păstrează integritatea mucoasei prin favorizarea regenerării și creșterii normale a intestinului, prin creșterea înălțimii vilozității și a adâncimii criptelor.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, SC TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (DCI TEDUGLUTIDUM), pentru indicația terapeutică: „Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, respectiv adăugarea unui segment populațional nou.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe

bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu **DCI TEDUGLUTIDUM** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G31: Imunosupresoare selective, G31a: Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt, la poziția 6, având adnotarea specifică ****1***, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului *pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS)*, cu **DCI TEDUGLUTIDUM** aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM*

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de Escherichia coli.

I. Indicația terapeutică

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

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
- Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
- În cazul pacienților copii și adolescenți, înainte de inițierea tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.
- În cazul pacienților adulți, înainte de inițierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoțită de înlăturarea acestora.
- Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
- Pacienți cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriție parenterală.

III. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.

Inițierea și monitorizarea trebuie să fie efectuată doar după ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor administrate parenteral și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Doze

Copii și adolescenți (≥ 1 an)

Doza recomandată de teduglutidă la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 1,25 mg și de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienții cu o greutate corporală >20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă.

Tabelul 1

Greutate corporală	Concentrația de 1,25 mg Volum de injecție
5 - 6 kg	0,10 ml
7 - 8 kg	0,14 ml
9 - 10 kg	0,18 ml
11 - 12 kg	0,22 ml

13 - 14 kg	0,26 ml
15 - 16 kg	0,30 ml
17 - 18 kg	0,34 ml
19 - 20 kg	0,38 ml
> 20 kg	Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg

Adulți (peste 18 ani)

Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului.

În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

Tabelul 2

Greutate corporală	Concentrația de 5 mg Volum de injecție
38 - 41 kg	0,20 ml
42 - 45 kg	0,22 ml
46 - 49 kg	0,24 ml
50 - 53 kg	0,26 ml
54 - 57 kg	0,28 ml
58 - 61 kg	0,30 ml
62 - 65 kg	0,32 ml
66 - 69 kg	0,34 ml
70 - 73 kg	0,36 ml
74 - 77 kg	0,38 ml
78 - 81 kg	0,40 ml
82 - 85 kg	0,42 ml
86 - 89 kg	0,44 ml
90 - 93 kg	0,46 ml

Mod de administrare:

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

IV. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau urmele reziduale de tetraciclină.
- Tumoră malignă activă sau suspectată.
- Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
- Pacienți cu enterită de radiație, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.
- Pacienți cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
- Pacienți cu imunosupresie intensivă.

V. Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu teduglutidă

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

VI. Medici prescriptori: *Tratamentul se inițiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie, gastroenterologie pediatrică, pediatrie, medicină internă, terapie intensivă neonatală, anestezie și terapie intensivă.*

Sindrom de Intestin Scurt (SIS) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Sindromul de intestin scurt (SIS) este o afecțiune gravă, invalidantă, cu impact social major și potențial amenințătoare de viață. SIS apare ca urmare a rezecției chirurgicale, a unui defect congenital sau a pierderii capacității de absorbție intestinală asociate unei boli și este caracterizat prin incapacitatea de a menține echilibrul proteino-energetic, hidric, electrolitic sau al micronutrienților în condițiile unei diete normale, acceptate convențional.

Sindromul de intestin scurt (SIS) este o boală complexă care apare ca urmare a pierderii fizice sau a pierderii funcției unei porțiuni din intestinul subțire și/sau gros.

Cauzele sindromului de intestin scurt (SIS) includ rezecția chirurgicală a unor segmente ale intestinului subțire sau prezența, de la naștere, a unor porțiuni de intestin subțire absente sau afectate. Afecțiunile care pot necesita îndepărtarea chirurgicală a unor părți ale intestinului subțire includ boala Crohn, cancerul, traumatismele și trombozele.

În consecință, persoanele cu SIS prezintă frecvent o capacitate redusă de absorbție a nutrienților, precum grăsimi, carbohidrați (zaharuri), vitamine, minerale, oligoelemente și fluide (malabsorbție). Manifestările clinice și severitatea SIS variază de la un pacient la altul. Diareea este frecventă, adesea severă, și poate determina deshidratare, care poate deveni chiar amenințătoare de viață.

SIS poate conduce la malnutriție, scădere ponderală neintenționată, iar simptomele suplimentare pot fi determinate de deficitul de vitamine și minerale esențiale. Nu există un tratament curativ, însă afecțiunea poate fi, de regulă, gestionată eficient. Cu toate acestea, la unii pacienți, SIS poate evolua către complicații severe, invalidante și amenințătoare de viață.

SIS este cel mai frecvent asociat cu rezecția chirurgicală a jumătății sau a unei porțiuni mai mari din intestinul subțire. Aceste intervenții sunt efectuate pentru tratarea unor afecțiuni intestinale, precum boala Crohn, leziuni sau traumatisme ale intestinului subțire ori malformații congenitale. Prezența sau absența intestinului gros (colonul) joacă, de asemenea, un rol important în apariția și/sau managementul sindromului de intestin scurt.

Epidemiologie

Sindromul de intestin scurt (SIS) afectează în mod egal bărbații și femeile. Afecțiunea este, de regulă, dobândită pe parcursul vieții, însă, în cazuri rare, poate fi prezentă încă de la naștere (formă congenitală). La adulți, SIS apare cel mai frecvent ca urmare a rezecției chirurgicale a unei porțiuni din intestinul subțire, boala Crohn reprezentând cea mai frecventă cauză a acestor intervenții.

La nou-născuți, enterocolita necrozantă constituie cea mai frecventă cauză de rezecție chirurgicală a intestinului subțire. Incidența și prevalența exacte ale SIS în populația generală nu sunt cunoscute.

Management și tratament

Sindromul de intestin scurt (SIS) este caracterizat printr-o heterogenitate clinică semnificativă. Unii pacienți reușesc să compenseze malabsorbția de fluide, electroliți, oligoelemente, vitamine sau nutrienți prin creșterea aportului oral și prin adaptare metabolică, în timp ce alți pacienți depind de administrarea de nutriție parenterală. O mare parte din această variabilitate este explicată de diferențele anatomice ale intestinului restant.

Deși nutriția parenterală este frecvent salvatoare de viață la pacienții cu SIS dependenți de aceasta, administrarea parenterală de fluide, electroliți, oligoelemente, vitamine și nutrienți poate fi asociată cu complicații rare, dar potențial amenințătoare de viață. Tehnica deficitară de îngrijire a cateterului, precum și infecțiile de la nivelul locului de inserție, tunelului sau cateterului venos central pot conduce la bacteriemie și chiar septicemie. De asemenea, prezența unui cateter venos central poate determina tromboză venoasă centrală și embolie. În plus, constituenții nutriției parenterale și deshidratarea cronică pot contribui la apariția afectării hepatice și renale asociate nutriției parenterale, cu posibilă evoluție către insuficiență de organ.

Atât simptomele SIS, cât și inconvenientele și complicațiile asociate suportului parenteral pot impune restricții importante asupra stilului de viață al pacienților și pot conduce la o deteriorare semnificativă a calității vieții. Factorii asociați prognosticului SIS includ lungimea intestinului subțire restant, prezența unei boli de fond reziduale, prezența sau absența ileonului terminal, a valvei ileocecale și a colonului în continuitate, natura afecțiunii primare, precum și gradul de adaptare intestinală care apare după rezecția și/sau lezarea intestinală.

Adaptarea intestinală reprezintă procesul prin care intestinul restant își crește capacitatea de absorbție pentru a compensa segmentul rezecat. La adulți, acest proces are loc în primii 1–2 ani după rezecție sau leziune intestinală și este caracterizat prin creșterea adâncimii criptelor și a înălțimii vilozităților, hiperplazie mucozală, creșterea fluxului sanguin mucozal, îmbunătățirea absorbției segmentare și creșterea secrețiilor hepatobiliare. În prezent, nu există tratamente farmacologice consacrate pentru SIS, managementul fiind limitat în principal la tratamentul simptomatic și suportiv. Cu toate acestea, în ultimii ani a fost propusă stimularea hormonală a adaptării intestinului restant, glucagon-like peptide 2 (GLP-2), un peptid secretat de celulele L intestinale după ingestia alimentelor, fiind considerat un factor-cheie în acest context.

Tratamentul sindromului de intestin scurt (SIS) este complex și rămâne în principal unul suportiv, având ca obiectiv menținerea echilibrului nutrițional, hidroelectrolitic și prevenirea complicațiilor asociate. Deși nutriția parenterală reprezintă o intervenție salvatoare de viață pentru pacienții cu forme severe de SIS, utilizarea sa pe termen lung este asociată cu riscuri semnificative, inclusiv infecții, tromboze, afectare hepatică și renală, precum și cu un impact negativ major asupra calității vieții.

În absența unor terapii farmacologice curative consacrate, opțiunile terapeutice actuale nu adresează în mod adecvat cauza subiacentă a bolii, ci doar consecințele acesteia. Prin urmare, există o *nevoie medicală importantă nesatisfăcută pentru terapii inovatoare* care să promoveze adaptarea intestinală, să reducă dependența de nutriția parenterală și să îmbunătățească prognosticul și calitatea vieții pacienților cu SIS.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru **un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

În concluzie, în cazul medicamentului cu **DCI TEDUGLUTIDUM**, adăugarea unui grup populațional nou presupune îndeplinirea primelor 2 criterii din tabelul nr. 1, respectiv **crearea adresabilității pentru pacienți și dovada compensării în țările UE și Marea Britanie**.

Precizăm că în prezent medicamentul cu **DCI TEDUGLUTIDUM** este rambursat în regim de compensare 100% pentru indicația terapeutică: „Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie”, pentru concentrațiile de 1,25 mg și 5 mg și forma farmaceutică de pulb. + solv. pt. sol. inj.

Medicamentul cu **DCI TEDUGLUTIDUM** și cu **DC REVESTIVE 1,25 mg, REVESTIVE 5 mg pulb. +solv. pt. sol. inj** a fost evaluat de către SETS pentru indicația terapeutică „Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie”, cu decizie de **incluere necondiționată** (Decizie nr. 1278/18.12.2020 și Erata Decizie nr. 248/25.02.2022) în Listă.

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Sindromul de intestin scurt (SIS) la vârsta pediatrică este definit ca o stare de malabsorbție, rezultată din malformații congenitale, rezecții chirurgicale extinse ale intestinului subțire sau pierderea capacității de absorbție asociată unor afecțiuni intestinale. SIS reprezintă principala cauză de insuficiență intestinală la copii și constituie cauza subiacentă la aproximativ 50% dintre pacienții aflați în nutriție parenterală la domiciliu.

Aceasta este o boală care modifică profund viața și este potențial amenințătoare de viață, din cauza incapacității funcției intestinale reziduale de a menține homeostazia nutrițională a proteinelor, fluidelor, electroliților sau micronutrienților fără suplimentare parenterală sau enterală. Utilizarea nutriției parenterale (NP) a îmbunătățit semnificativ managementul medical al SIS, reducând mortalitatea și ameliorând prognosticul general. Cu toate acestea, utilizarea pe termen lung a NP este asociată cu apariția numeroaselor complicații, inclusiv boală hepatică și disfuncții ale cateterului, precum și infecții ale fluxului sanguin asociate cateterului (CRBSI).

În prezent, nu există terapii aprobate care să promoveze adaptarea intestinală la sugarii cu sindrom de intestin scurt (SIS). Managementul terapeutic la această categorie de pacienți se bazează în principal pe suport nutrițional individualizat, incluzând nutriția parenterală și enterală, intervenții chirurgicale selective, precum și pe prevenirea și tratamentul complicațiilor asociate SIS. Aceste măsuri au ca scop menținerea statusului nutrițional și supraviețuirea pacientului, însă nu influențează direct absorbția nutrienților sau procesul de maturare și adaptare a intestinului restant, ceea ce subliniază existența unei nevoi medicale importante nesatisfăcute în această populație pediatrică.

Datele de eficacitate prezentate provin dintr-un studiu controlat și un studiu necontrolat de fază centrală, cu o durată de 28 de săptămâni, precum și din două studii de extensie, cu o durată de până la 9 cicluri de tratament cu teduglutid (24 de săptămâni per ciclu).

Aceste studii au inclus sugari cu vârsta corectată gestațional de la 4 luni până la < 12 luni: 10 sugari în studiul controlat (2 sugari cu vârsta de 4 până la < 6 luni și 8 sugari cu vârsta de 6 până la < 12 luni), dintre care 5 au fost alocați brațului de tratament cu teduglutid și 5 brațului de îngrijire standard, precum și 2 sugari în studiul necontrolat (ambii tratați).

Din studiul central controlat, 6 din cei 10 sugari au finalizat studiul și au continuat în studiul de extensie (5 sugari tratați și 1 netratat). Din studiul central necontrolat, cei 2 sugari incluși au finalizat studiul și au continuat în cel de-al doilea studiu de extensie (ambii tratați).

În cadrul acestor studii, sugarii au fost tratați cu **teduglutid în doză de 0,05 mg/kg/zi**.

Copii cu vârsta între 4 luni și sub 12 luni

Datele de eficacitate prezentate rezultă dintr-un studiu controlat și unul necontrolat cu o durată de 28 de săptămâni și din 2 studii extinse de până la 9 cicluri (24 de săptămâni per ciclu) de tratament cu teduglutidă. Aceste studii au inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și < 12 luni – vârstă gestațională corectată: 10 copii (2 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și < 6 luni, 8 cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 luni) la studiul controlat (5 în grupul cu tratament cu teduglutidă și 5 în grupul cu tratament standard), 2 copii în studiul necontrolat (ambii tratați). Un număr de 6 din cei 10 copii care au participat la studiul controlat au finalizat studiul și au continuat cu studiul extins (5 au fost tratați și nu a fost tratat). În cazul studiului necontrolat, 2 copii au finalizat studiul și au continuat cu al doilea studiu extins (ambii tratați). Copiii incluși în aceste studii au fost tratați cu teduglutidă 0,05 mg/kg/zi. În ciuda mărimii reduse a eșantionului din studiile principale și extinse, au fost observate reduceri numerice semnificative clinic în ceea ce privește necesitatea nutriției parenterale.

Studiul principal controlat

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Niciun pacient nu a atins o autonomie enterală, mai exact, o renunțare completă la NP pe durata studiilor, fie ele principale sau extinse.

Reducerea volumului nutriției parenterale

În cadrul studiului controlat, conform datelor din jurnalul subiecților, 3 (60,0%) pacienți înscriși în grupul TED și 1 (20,0%) pacient din grupul SOC au experimentat o reducere de cel puțin 20% în volumul PS la finalul tratamentului (EOT) față de valoarea de referință (datele pentru 2 subiecți din grupul SOC nu au fost disponibile). În grupul TED, modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de -21,5±28,91 ml/kg/zi (-24,8%). În grupul SOC, modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de -9,5±7,50 ml/kg/zi (-16,8%).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

În cadrul studiului controlat, conform datelor din jurnalul subiecților, modificarea procentuală medie a aportului caloric NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-27,0 \pm 29,47\%$ pentru pacienții din grupul TED și de $-13,7 \pm 21,87\%$ pentru cei din grupul SOC.

Reducerea timpului de perfuzare

În cadrul studiului controlat, în grupul TED, modificarea timpului de perfuzare a NP conform jurnalului la EOT față de valoarea de referință a fost de $-3,1 \pm 3,31$ ore/zi ($-28,9\%$) și $-1,9 \pm 2,01$ zile/săptămână ($-28,5\%$). În grupul SOC, modificarea timpului de perfuzare a NP conform jurnalului la EOT față de valoarea de referință a fost de $-0,3 \pm 0,63$ ore/zi ($-1,9\%$) și nu s-a observat nicio modificare a timpului de perfuzare a NP în termeni de zile pe săptămână.

Studiul principal necontrolat

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Niciun pacient copil nu a ajuns la eliminarea completă a nutriției parenterale.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Din cei 2 copii incluși în studiu și care au finalizat studiul, la 1 copil s-a înregistrat o reducere $\geq 20\%$ a volumului NP în cadrul tratamentului cu teduglutidă. Modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/zi ($-26,7\%$).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

La copii, modificarea medie a aportului caloric NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/zi ($-25,7\%$).

Reducerea timpului de perfuzare

Nu s-a înregistrat nicio modificare a numărului zilnic de ore de utilizare a NP la cei doi copii de-a lungul studiului.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse au fost compilate din 2 studii clinice placebo-controlate, în cadrul cărora teduglutida a fost administrat unui număr de 109 pacienți adulți cu SIS, al căror tratament a constat în doze de 0,05 mg/kg/zi și 0,10 mg/kg/zi timp de maxim 24 săptămâni. Aproximativ 52% dintre pacienții tratați cu teduglutidă au prezentat reacții adverse (comparativ cu 36% dintre pacienți cărora le-a fost administrat placebo). Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere și distensie abdominală (45%), infecții ale tractului respirator (28%) (inclusiv rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior și infecție a tractului respirator inferior), greață (26%), reacții la locul injectiei (26%), cefalee (16%) și vărsături (14%). Aproximativ 38% dintre pacienții cu stomă care au primit tratament au dezvoltat complicații asociate stomei gastrointestinale. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare sau moderate.

Nu au fost identificate noi semnale de siguranță la pacienții expuși la 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă timp de până la 30 luni într-un studiu de prelungire în regim deschis de lungă durată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt menționate în tabelul următor, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme, organe și frecvenței. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității în cadrul fiecărei clase de frecvență. Toate reacțiile adverse identificate în experiența după punerea pe piață sunt indicate cu litere *cursive*.

Frecvență Aparate, sisteme, organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator*	<i>Boală pseudogripală</i>		
Tulburări ale sistemului imunitar				<i>Hipersensibilitate</i>
Tulburări metabolice și de nutriție		Diminuarea apetitului Supraîncărcare cu lichide		
Tulburări psihice		Anxietate Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă		
Tulburări vasculare			Sincopă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Dispnee		
Tulburări gastrointestinale	Distensie abdominală Durere abdominală Greață Vărsături	Polipi colorectali Stenoză colonică Flatulență Obstrucție intestinală Stenoză de duct pancreatic Pancreatită [†] Stenoza intestinului subțire	<i>Polipi la nivelul intestinului subțire[‡]</i>	<i>Polipi gastrici</i>
Tulburări hepatobiliare		Colecistită Colecistită acută		
Tulburări generale și	Reacție la locul	Edem periferic		<i>Retenție de lichide</i>

la nivelul locului de administrare	injecției [§]			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații ale stomei gastrointestinale			

* - Include următorii termeni preferați: rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior și infecție a tractului respirator inferior.

† - Include următorii termeni preferați: pancreatită, pancreatită acută și pancreatită cronică.

‡ - Locurile includ duodenul, jejunul și ileonul.

§ - Include următorii termeni preferați: hematom la locul injecției, eritem la locul injecției, durere la locul injecției, inflamație la locul injecției și hemoragie la locul injecției.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitatea

În concordanță cu potențialele proprietăți imunogene ale medicamentelor care conțin peptide, administrarea Revestive poate declanșa dezvoltarea de anticorpi. Pe baza datelor integrate provenite din două studii la adulți cu SIS (un studiu cu durată de 6 luni, randomizat, controlat cu placebo, urmat de un studiu cu durată de 24 de luni în regim deschis), incidența anticorpilor antiteduglutidă la subiecții cărora li s-a administrat subcutanat teduglutidă 0,05 mg/kg o dată pe zi a fost de 3% (2/60) în Luna 3, 17% (13/77) în Luna 6, 24% (16/67) în Luna 12, 33% (11/33) în Luna 24 și 48% (14/29) în Luna 30. În cadrul studiilor de fază 3 la pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă timp de ≥ 2 ani, 28% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi împotriva proteinei E. coli (proteina reziduală a celulei gazdă rămasă în urma procesului de fabricație). Formarea anticorpilor nu a fost asociată cu rezultate relevante clinic privind siguranța, eficacitatea redusă sau modificarea farmacocineticii Revestive.

Reacții la locul injecției

Reacțiile la locul injecției au fost raportate la 26% dintre pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă, comparativ cu 5% dintre pacienții din grupul cu placebo. Printre reacții s-au numărat hematoame la locul injecției, eritem la locul injecției, durere la locul injecției, inflamație la locul injecției și hemoragie la locul injecției. Majoritatea reacțiilor au avut un grad de severitate moderat și niciun caz nu au determinat întreruperea administrării medicamentului.

Proteina C reactivă

În primele șapte zile ale tratamentului cu teduglutidă au fost observate creșteri modeste ale nivelului de proteină C reactivă, de aproximativ 25 mg/l, care au scăzut în mod continuu în urma administrării injecțiilor zilnice. După 24 săptămâni de tratament cu teduglutidă, pacienții au prezentat o mică creștere generală a valorii proteinei C reactive, în medie de aproximativ 1,5 mg/l. Aceste modificări nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri de laborator sau cu orice alte simptome clinice raportate. Nu au existat creșteri medii relevante clinic ale proteinei C reactive față de nivelul inițial în urma tratamentului de lungă durată cu teduglutidă timp de până la 30 de luni.

Copii și adolescenți

În cele două studii clinice finalizate, au fost înrolați 87 de subiecți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani) care au fost expuși la teduglutidă pe o durată de până la 6 luni. Niciunul dintre subiecți nu a încetat participarea la studii din cauza unui eveniment advers. În general, profilul de siguranță al teduglutidei (inclusiv tipul și frecvența reacțiilor adverse și imunogenitatea) pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) a fost similar cu cel pentru adulți.

În cadrul a trei studii clinice finalizate cu pacienți copii (cu vârsta între 4 și < 12 luni vârstă gestațională corectată), profilul de siguranță raportat a fost consecvent cu profilul de siguranță din studiile pediatrice anterioare și nu s-au identificat probleme noi privind siguranța.

Datele de siguranță pe termen lung pentru copii și adolescenți sunt limitate. Nu sunt disponibile date pentru copii cu vârsta sub 4 luni.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, SC TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu *DC Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (DCI TEDUGLUTIDUM)*, pentru indicația terapeutică: „*Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie*”, este **rambursat în total în 3 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Danemarca și Slovenia.

3. CONCLUZII

- Sindromul de intestin scurt (SIS) este o afecțiune gravă, invalidantă, cu impact social major și potențial amenințătoare de viață. SIS apare ca urmare a rezecției chirurgicale, a unui defect congenital sau a pierderii capacității de absorbție intestinală asociate unei boli și este caracterizat prin incapacitatea de a menține echilibrul proteino-energetic, hidric, electrolitic sau al micronutrienților în condițiile unei diete normale, acceptate convențional.
- SIS poate conduce la malnutriție, scădere ponderală neintenționată, iar simptomele suplimentare pot fi determinate de deficitul de vitamine și minerale esențiale.
- Nu există un tratament curativ, însă afecțiunea poate fi, de regulă, gestionată eficient. Cu toate acestea, la unii pacienți, SIS poate evolua către complicații severe, invalidante și amenințătoare de viață.
- Sindromul de intestin scurt (SIS) afectează în mod egal bărbații și femeile. Afecțiunea este, de regulă, dobândită pe parcursul vieții, însă, în cazuri rare, poate fi prezentă încă de la naștere (formă congenitală).

- Tratamentul sindromului de intestin scurt (SIS) este complex și rămâne în principal unul suportiv, având ca obiectiv menținerea echilibrului nutrițional, hidroelectrolitic și prevenirea complicațiilor asociate. Deși nutriția parenterală reprezintă o intervenție salvatoare de viață pentru pacienții cu forme severe de SIS, utilizarea sa pe termen lung este asociată cu riscuri semnificative, inclusiv infecții, tromboze, afectare hepatică și renală, precum și cu un impact negativ major asupra calității vieții.
- Peptida 2 umană asemănătoare glucagonului (GLP-2) produsă pe cale naturală este o peptidă secretată de celulele L intestinale. Efecte sale cunoscute sunt creșterea fluxului sanguin intestinal și portal, inhibarea secreției de acid gastric și scăderea motilității intestinale.
- Teduglutida (Revestive) este un analog al GLP-2. În cadrul a mai multe studii non-clinice s-a demonstrat că teduglutida păstrează integritatea mucoasei prin favorizarea regenerării și creșterii normale a intestinului, prin creșterea înălțimii vilozității și a adâncimii criptelor..

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI TEDUGLUTIDUM** și cu **DC Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică: „*Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie*”, întrunește punctajul de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, **SECȚIUNEA C1**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, **G31: Imunosupresoare selective, G31a: Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt**.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TEDUGLUTIDUM** și cu **DC Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**, cu includerea unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de *pacienți cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste*, pentru indicația terapeutică: „*Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Revestive (*Revestive, INN-teduqlutide*)
2. EPAR Revestive (*Revestive, teduqlutide*) (*Revestive (Teduqlutide)*) (*Revestive, INN-teduqlutide*)
3. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/short-bowel-syndrome/symptoms-causes/syc-20355091>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536935/>
5. <https://www.newcastle-hospitals.nhs.uk/resources/advice-for-people-with-short-bowel-syndrome/>
6. <https://www.shortbowelsyndrome.com/what-is-sbs>
7. <https://rarediseases.org/rare-diseases/short-bowel-syndrome/#disease-overview-main>
8. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/104008?name=Short%20bowel%20syndrome&mode=name>

Raport finalizat in data de: 20.02.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Medic Sp. Mihaela-Lavinia Popescu

Raport întocmit de Farm. Sp. Claudia – Cristina Erimia