



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023037718

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55

Datum 21 september 2023  
Betreft Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van teduglutide (Revestive®) bij kortedarmsyndroom (SBS) (procedure: weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*)

**Onze referentie**  
2023037718

Geachte heer Kuipers,

Op 14 juli 2023 hebben partijen een aanvraag voor de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* ingediend voor teduglutide (Revestive®). Teduglutide is een analoog van het natuurlijk voorkomend humaan *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2). Het is geregistreerd voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 4 maanden en ouder met kortedarmsyndroom. Na chirurgie dienen patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing. Op basis van gegevens in het VT-dossier en het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), concludeert Zorginstituut Nederland dat een behandeling met teduglutide bij een specifieke selectie van patiënten van 6 maanden en ouder met kortedarmsyndroom voldoet aan de criteria voor de voorwaardelijke toelating. In deze brief lichten we dit advies nader toe.

#### **Indicatie waarvoor voorwaardelijke toelating wordt aangevraagd**

De aanvraag voor voorwaardelijke toelating betreft bepaalde patiënten met kortedarmsyndroom. Allereerst gaat het hierbij om patiënten van 18 jaar en ouder die na chirurgie stabiel dienen te zijn na een periode van intestinale aanpassing (conform startcriteria zoals geformuleerd in het *position statement* van de beroepsgroep). Voor deze patiënten moet daarnaast gelden dat sprake is van:

- *Inflammatory bowel disease* (IBD) als oorzaak van de darmresectie en minstens 3x per week afhankelijk zijn van totaal parenterale voeding gedurende tenminste 12 maanden, of;
- Een parenteraal voedingsvolume groter dan 14 liter/week gedurende tenminste 12 maanden.

Ten tweede wordt voorwaardelijke toelating aangevraagd voor kinderen van 6 maanden tot 18 jaar oud met kortedarmsyndroom. Voor hen is het selectie criterium dat zij tenminste voor 30% van hun calorische en/of vloeistof- en elektrolytenbehoefte afhankelijk zijn van parenterale ondersteuning met geen of minimale toename in hoeveelheid enterale voeding in de afgelopen 3 maanden of langer. De basis voor de selectie van deze patiënten vormt de publicatie van

een post-hoc analyse van de STEPS-registratiestudie (Chen *et al.*, 2020<sup>1</sup>) en het *Position Statement: Gebruik van peptidegroefactoren bij patiënten met darmfalen door kortedarmsyndroom* (2020) van de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL).

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
21 september 2023

**Onze referentie**  
2023037718

## Aandoening

Kortedarmsyndroom met intestinaal falen is een zeldzame aandoening. Het belangrijkste gevolg van kortedarmsyndroom met intestinaal falen is malabsorptie van macro- en micronutriënten, elektrolyten en water. Het tekort van vocht en elektrolyten leidt tot verhoogde inname van vocht dat echter niet door de darm kan worden opgenomen. Dit resulteert in een vicieuze cirkel leidend tot steeds ernstigere, chronische diarree of extreme stoma output, soms meerdere liters per dag. De kenmerkende symptomen zijn ontlasting die bovenmatig veel vet bevat en diarree, wat resulteert in gewichtsverlies, uitdroging, vitamine- en mineralentekort en ondervoeding. Bij dreigende ondervoeding ontvangen patiënten totale parenterale voeding (TPV) eventueel aangevuld met intraveneuze toediening van vocht en elektrolyten. Langdurig gebruik van TPV kan gepaard gaan met zeldzame maar potentieel levensbedreigende complicaties, zoals aandoeningen van de lever. Verder vormt de inzet van chronische parenterale voeding een zware belasting voor de patiënt met een negatieve impact op de kwaliteit van leven.

## Achtergrond

Teduglutide is in 2012 door de EMA geregistreerd. In 2018 oordeelde het Zorginstituut, na advisering door de WAR-CG, dat teduglutide niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten met kortedarmsyndroom en intestinaal falen.<sup>2</sup> Hoewel in de groep van teduglutidegebruikers een vermindering van de parenterale ondersteuning (ruim 20% volumereductie) wordt gemeten (voor de EMA de reden om teduglutide toe te laten tot de markt), is het onduidelijk in hoeverre dit effect klinisch relevant voor de patiënt is. De patiënt blijft immers deels aangewezen op parenterale voeding. Om in dit geval te kunnen spreken van een therapeutische meerwaarde, vereiste het Zorginstituut een verbetering van de kwaliteit van leven. Er was echter geen bewijs voor een relevant gunstig effect op de kwaliteit van leven op groepsniveau. Daarnaast was niet duidelijk in hoeverre de gemeten effecten toe te schrijven zijn aan natuurlijke adaptatie.

Verschillende partijen, waaronder de beroepsgroep, gaven aan dat ze teduglutide graag beschikbaar willen hebben voor een zorgvuldig geselecteerde groep patiënten met kortedarmsyndroom. De hypothese is dat teduglutide ervoor kan zorgen dat patiënten gedurende meer dagen onafhankelijk worden van parenterale ondersteuning en dat de stoma-output klinisch relevant vermindert. Dit biedt hen meer vrijheid om een normaal leven te leiden en arbeidsproductief te zijn. De verwachting is dat daardoor de kwaliteit van leven verbetert.

Kortedarmsyndroom met intestinaal falen is een zeldzame aandoening. Experts schatten in dat voor de ingediende VT-aanvraag naar verwachting 60 tot 95 patiënten in aanmerking zouden kunnen komen voor teduglutide. Dit betreft **40 tot 63 volwassenen** en **20 tot 32 kinderen**.

<sup>1</sup> Chen K, Mu F, Xie J, et al. Impact of Teduglutide on Quality of Life Among Patients With Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 119-28.

<sup>2</sup> Zorginstituut Nederland. FT-rapport teduglutide (Revestive®) 2018.

Op dit moment is er geen alternatief middel op de markt voor de behandeling van malabsorptie bij kortedarmsyndroom. Wel wordt er onderzoek gedaan naar gelpaglutide (registratie verwacht in 2024) en apraglutide (registratie verwacht na 2024), twee andere GLP-2-analogen. Echter, omdat deze twee middelen nog niet beschikbaar zijn voor patiënten in Nederland is er sprake van een *unmet medical need*.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
21 september 2023

**Onze referentie**  
2023037718

### **Onderzoeksvoorstel voorwaardelijke toelating**

Op basis van een *post-hoc* analyse en een *position statement* van de beroepsgroep zijn nieuwe selectie- en startcriteria opgesteld voor de behandeling met teduglutide en is de indicatie waarvoor vergoeding via voorwaardelijke toelating wordt aangevraagd, ingeperkt. De verwachting is dat de effecten van teduglutide binnen deze subgroepen het meest uitgesproken zijn. Gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject zal moeten worden aangetoond of dit inderdaad het geval is. Uitkomsten die gedurende het VT-traject worden geregistreerd zijn onder andere aantal dagen parenterale ondersteuning, stoma-output (volume) en kwaliteit van leven. Deze uitkomsten zijn gebaseerd op het *position statement* van de beroepsgroep en zullen cruciaal zijn voor de eindbeoordeling. De klinische uitkomsten 'aantal dagen parenterale ondersteuning' en 'stoma-output' geven een beter beeld van de klinische relevantie van de gunstige effecten van teduglutide dan de uitkomstmaat procentuele reductie in parenterale voedingsvolume, waar het Zorginstituut in de beoordeling van 2018 naar keek (primaire uitkomstmaat in de STEPS-registratiestudie en door het Zorginstituut geïnterpreteerd als surrogaat voor kwaliteit van leven).

De indienende partijen hebben een onderzoeksvoorstel voor voorwaardelijke toelating ingediend op basis van een registeronderzoek (intra-patiëntvergelijkingen). De gegevens van Nederlandse patiënten worden opgenomen in de Revestive Monitor. De patiëntpopulatie is klein en sterk heterogeen. Behandelaren geven aan dat de onzekerheden van een intra-individuele vergelijking kleiner zijn dan de onzekerheden van een vergelijking met een historische controlegroep. De interindividuele variaties in de patiëntenpopulatie (resectie van jejunum of ileum, resterende lengte van de darm, al dan niet aanwezige ileo-coecale klep, al dan niet aanwezige colon, leeftijd, geslacht, etiologie) die een groot effect hebben op de mogelijke therapeutische uitkomsten van een behandeling, worden door toepassing van een intra-patiëntvergelijking uitgesloten.

Het Zorginstituut erkent dat randomisatie en het toepassen van een controlegroep lastig zijn vanwege het kleine indicatiegebied in combinatie met de sterke heterogeniteit van de aandoening, de rug-tegen-de-muur situatie en het reeds zonder voorwaarden toegelaten zijn tot de Europese markt (geen *conditional*) waardoor sprake is van patiënt en klinische equipose. Daarnaast is een indirecte vergelijking met een historische controle lastig, aangezien het een klein indicatiegebied betreft en de ziekte sterk heterogeen is. Het Zorginstituut acht een intra-patiëntvergelijking in deze situatie daarom passend.

### **Beoordeling en conclusies**

Op basis van de gegevens in het VT-dossier en het advies van de WAR, concludeert het Zorginstituut dat een behandeling met teduglutide bij een selectie van patiënten met SBS voldoet aan de criteria voor de VT, namelijk:

- Teduglutide is door de EMA geregistreerd en heeft de status van weesgeneesmiddel;
- Er is sprake van een *unmet medical need*;
- De registratiehouder is hoofdindiener van het dossier en de mede-indieners zijn de behandelaren, een onafhankelijk onderzoekscentrum en de patiëntvereniging;
- De verwachting is dat met dit registeronderzoek (intra-patiëntvergelijking) een antwoord kan worden gegeven op de pakketvraag op basis van de gegevens die met het onderzoek verzameld worden;
- Het Zorginstituut verwacht dat de pakketvraag te beantwoorden is in maximaal 5 jaar.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

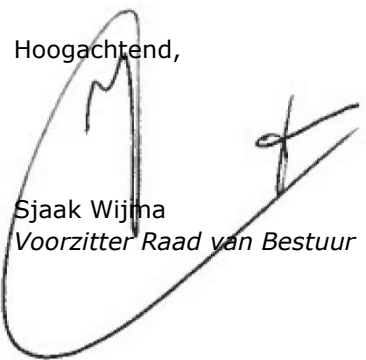
**Datum**  
21 september 2023

**Onze referentie**  
2023037718

### **Advies**

Op basis van bovenstaande conclusies adviseren wij u om teduglutide (Revestive®) als potentiële kandidaat voor de voorwaardelijke toelating aan te merken. Als u dit advies overneemt, zal fase 2 van de procedure beginnen. In deze fase vragen wij de partijen hun plannen verder uit te werken en de afspraken voor een zorgvuldig en succesvol verloop van het VT-traject in een convenant vast te leggen. Tegelijkertijd wordt fase 2 gebruikt door VWS om samen met de registratiehouder tot een financieel arrangement te komen. Indien de registratiehouder bereid is om tot een aanvaardbare prijs te komen en partijen een convenant hebben opgesteld, ontvangt u van ons een vervolgadvisie waarop u uw definitieve besluitvorming over opname van teduglutide in de voorwaardelijke toelating kunt baseren.

Hoogachtend,



Sjaak Wijna  
Voorzitter Raad van Bestuur

## Bijlage 1. Prijs en dosering teduglutide (Revestive®)

De apotheekinkoopprijs (AIP) van 1 verpakking Revestive® 1,25 of 5 mg per 0,5 ml oplossing voor injectie is onbekend. Voor de berekeningen wordt daarom uitgegaan van de prijzen die het Zorginstituut kreeg aangeleverd door de registratiehouder, welke zijn gebaseerd op een Wgp-berekening zoals die zou zijn met de prijzen in België, Frankrijk, Engeland en Noorwegen per 1 oktober 2023. Een verpakking 1,25 mg per 0,5 ml oplossing voor injectie bedraagt € 8.866,02. Deze is geschikt voor kinderen tot 20 kg. Een verpakking 5 mg per 0,5 ml oplossing voor injectie bedraagt € 17.931,30. Deze is geschikt voor kinderen vanaf 20 kg en voor volwassenen. Een verpakking Revestive® bestaat uit 28 injectieflacons en 28 gevulde spuiten met 0,5 ml oplosmiddel.

Revestive® moet eenmaal daags per subcutane injectie worden toegediend in de buik of de dij. (Ouders van) patiënten kunnen deze injectie zelf toedienen.

Met 1 verpakking Revestive® kan 28 dagen behandeld worden. Ieder jaar heeft de patiënt dus maximaal 13 verpakkingen nodig. De maximale kosten per patiënt per jaar komen daarmee op:

- $13 \times € 8.866,02 = € 115.258,26$  voor kinderen tot 20 kg, en;
- $13 \times € 17.931,30 = € 233.106,90$  voor kinderen vanaf 20 kg en volwassenen.

Er wordt hier verder geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen en er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Tabel 1 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar.

**Tabel 1: Kosten per patiënt voor toepassing van Revestive® bij kortedarmsyndroom met intestinaal falen**

	<b>Revestive®</b>
Dagelijkse dosering	1 injectie
Inkoopkosten per verpakking à 28 doses (A.I.P.)	
- Kinderen tot 20 kg*	€ 8.866,02
- Kinderen vanaf 20 kg en volwassenen	€ 17.931,30
Aantal benodigde verpakkingen per jaar	Maximaal 13
<b>Totale kosten per patiënt per jaar (maximaal)</b>	
- <b>Kinderen tot 20 kg*</b>	€ 115.258,26
- <b>Kinderen vanaf 20 kg en volwassenen</b>	€ 233.106,90

\* Experts schatten in dat ongeveer 5 patiënten die in aanmerking komen voor teduglutide minder dan 20 kg wegen en de 1,25 mg/0,5 ml oplossing voor injectie zullen gebruiken gedurende het VT-traject.

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
21 september 2023

**Onze referentie**  
2023037718