

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – imunoglobina antilinfócitos (coelho)

Medicamento		Titular de AIM
ATG-Fresenius	Embalagem contendo 10 ampolas de 5 ml, doseadas a 20 mg/ml – 3543782	Fresenius Medical Care Portugal, S.A.
	Embalagem contendo 10 ampolas de 10 ml, doseadas a 20 mg/ml – 3543881	

Data de indeferimento da autorização de utilização – 14-07-2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM – O ATG-Fresenius está indicado em conjunto com outros medicamentos imunossuppressores na supressão de células imunologicamente competentes, que constituem a causa da rejeição aguda ou da reacção do enxerto versus hospedeiro. Normalmente aplica-se nas seguintes indicações: Prevenção de rejeição aguda de transplantes em pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos alogénicos. O ATG-Fresenius está indicado, em conjunto com outros medicamentos imunossuppressores (p.ex., glucocorticosteróides, antagonistas da purina, inibidores de calcineurina ou inibidores de mTOR), no aumento da imunossupressão na fase préoperatória, perioperatória ou pós operatória imediata que se segue ao transplante de órgãos sólidos alogénicos. Terapêutica de rejeição aguda resistente aos corticosteróides após um transplante de órgão sólido alogénico. O ATG-Fresenius está indicado no tratamento de episódios de rejeição aguda resistente aos corticosteróides após o transplante de órgão sólido alogénico, caso o efeito terapêutico do tratamento por metilprednisolona se revele insatisfatório. Factores condicionantes prévios ao transplante de células germinais (SCT). O ATG-Fresenius é administrado como parte do regime condicionante que antecede um transplante de células germinais, como forma de eliminar a reacção aguda e crónica do enxerto versus hospedeiro. Está especialmente indicado para o transplante de células germinais de voluntário não relacionado ou relacionado no tratamento de distúrbios hematológicos malignos ou não malignos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Factores condicionantes prévios ao transplante de células germinais (SCT). O ATG-Fresenius é administrado como parte do regime condicionante que antecede um transplante de células germinais, como forma de eliminar a reacção aguda e crónica do enxerto versus hospedeiro. Está especialmente indicado para o transplante de células germinais de voluntário não relacionado ou relacionado no tratamento de distúrbios hematológicos malignos ou não malignos.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação realizada conclui pela existência de valor terapêutico acrescentado desta

imunoglobina antilinfócitos na indicação terapêutica em análise.

Não foi possível demonstrar vantagem económica/custo-efectividade do medicamento na indicação em análise, pois falhas apresentadas no estudo de avaliação económica (EAEM) submetido pelo requerente impedem que sejam retiradas quaisquer conclusões do mesmo.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O ATG-Fresenius é uma imunoglobulina policlonal antilinfócitos T derivada de coelhos imunizados com células Jurkat, uma linha de células linfoblastóides. A expressão de marcadores de células T em células Jurkat é consistente com os efeitos do ATG-Fresenius nos linfócitos. Foi descoberto que o ATG-Fresenius contém anticorpos contra antigénios superficiais de células Jurkat. Análises feitas a subconjuntos de linfócitos em pacientes que receberam ATG-Fresenius mostraram uma redução de subconjuntos de linfócitos portadores de proteínas superficiais, expressas pela linha celular Jurkat.

O ATG-Fresenius é citotóxico contra linfócitos humanos. Os dados mostram que os linfócitos activados são mais susceptíveis. O ATG-Fresenius inibiu a activação de células T através do anticorpo anti-CD3.

As propriedades antiadesão (actividade anti-LFA-1 e anti-ICAM-1) poderão explicar a razão pela qual a adição de ATG-Fresenius diminui a resistência vascular a nível dos vasos renais e reduziu a retenção de linfócitos no rim quando foram administrados linfócitos humanos

incubados com ou sem ATG-Fresenius em rins de suínos.

Noutro modelo avaliou-se a sobrevivência prolongada de enxerto cutâneo com ATG-Fresenius em macacos Rhesus. Neste modelo, a imunossupressão foi evidente e foram observadas leucopenia e linfopenia. Nos macacos Cynomolgus, o ATG-Fresenius teve um efeito benéfico em lesões de isquémia/reperfusão através da inibição da adesão de linfócitos e neutrófilos.

Em doentes de transplante renal, as contagens de leucócitos e plaquetas diminuíram, mas entretanto voltaram aos níveis normais. Foi constatada uma redução na contagem de células CD2, CD3, CD4 e CD8, havendo um regresso aos níveis normais em relação às células CD8, mas não das CD2, CD3 e CD4 nos primeiros 20 dias pós-operatórios. Com ATG-Fresenius verificou-se nos doentes após um transplante renal uma reversão persistente da relação CD4/CD8 até 66 meses.

Após uma dose única elevada de 9 mg/kg de ATG-Fresenius o TNF α e a IL-10 aumentaram, enquanto a IL12p40 diminuiu ligeiramente e a IL-12p70 não foi alterada.

O ATG-Fresenius é administrado através da via intravenosa e, por isso, tem uma biodisponibilidade de 100%.

O ATG-Fresenius sofre proteólise, tal como acontece com outras proteínas.

A semi-vida do ATG-Fresenius é de aproximadamente 14 dias (com 4mg/Kg/d durante 7 dias) e varia de 4 a 45 dias,

dependendo da dose e da duração da administração.

A exposição sistémica foi proporcional à dose aumentando com dosagens repetidas, não havendo interferência do sexo. Não foram observadas interacções medicamentosas com a prednisolona.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/a_vastin/emea-combined-h582pt.pdf

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

1-3

No estudo clínico AP-AS-21-DE, publicado no Lancet, em Agosto de 2009, aleatorizado, aberto, foi utilizado em todos os doentes um regime basal de metotrexato e ciclosporina e um grupo foi tratado com ATG-Fresenius (ATG-F) e o outro não foi tratado. Verificou-se que o grupo com ATG-F teve menos reacções agudas e crónicas de enxerto versus hospedeiro (“graft-versus-host disease”, GVHD), e vice-versa, e menos mortalidade (marcador combinado: 21,4% vs 33,7%). Não houve diferença significativa no que respeita a recaídas, outro tipo de mortalidade, incluindo a devida a doenças infecciosas, e mortalidade global.

O estudo de Finke *et al.* (2009) usou uma dose cumulativa de 60 mg/Kg (20 mg/kg administrados nos dias 3, 2 e 1 antes do transplante) em 103 doentes; os controlos (sem ATG-Fresenius) foram de 98. Os resultados foram avaliados até 100 dias após o transplante. Os doentes tinham leucemias e SMD. Todos

foram na sua grande maioria tratados previamente com irradiação total/ciclofosfamida, ou com bussulfan/ciclofosfamida, ou com irradiação total/etoposido/ciclofosfamida. Os doentes foram ainda tratados com metotrexato nos dias 1, 3, 6 e 11 após transplante e com ciclosporina desde o dia -1 até ao 100º, descontinuando depois progressivamente. Os autores verificaram uma diminuição muito significativa de GVHD nos doentes com ATG-Fresenius.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O EAEM submetido não possibilita averiguar da vantagem económica do medicamento imunoglobina antilinfócitos, na indicação em avaliação, não permitindo assim suportar uma decisão de deferimento do pedido de avaliação prévia do medicamento. As falhas prendem-se essencialmente com a definição não adequada dos termos do EAEM relativamente ao nº doentes, técnica de análise, medidas de eficácia e segurança, e custos associados, sendo que a averiguação da vantagem económica terá de ser feita à luz de um novo EAEM.

Deste modo, fica impedida, na indicação para a qual esta avaliação é válida, a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão

de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² A. Webster, T. Pankhurst, F. Rinaldi, JR Chapman, JC Craig. *Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006

³ Russell JA, Turner AR, Larratt L, Chaudhry A, Morris D, Brown C, Quinlan D, Stewart D. *Biology of blood and marrow transplantation*; Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2007; 13(3).