

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

DCI – Imunoglobina antilinfócitos (coelho)

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
3543782	ATG- Fresenius	Embalagem contendo 10 ampolas de 5 ml, doseadas a 20 mg/ml	*	*	Fresenius Medical Care Portugal, S.A.
3543881		Embalagem contendo 10 ampolas de 10 ml, doseadas a 20 mg/ml	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização: 19-03-2013

Duração da autorização de utilização: 2 anos

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

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Imunomoduladores

Código ATC: L04AA04

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).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento imunoglobina antilinfócitos possui valor terapêutico acrescentado na indicação avaliada, consubstanciado em menos reacções agudas e crónicas e menor mortalidade.

O tratamento com imunoglobina antilinfócitos apresenta vantagem económica, pois permite uma poupança por pessoa sujeita a transplante de células germinais hematopoiéticas, face ao tratamento de base.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O ATG-Fresenius é uma imunoglobulina policlonal de antilinfócitos T derivada de coelhos imunizada com células Jurkat, uma linha de células linfoblastoides. 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 mais antígenos superficiais de células Jurkat.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
------------------------------------	--

<p>Comparador selecionado</p>	<p>Profilaxia com metotrexato e ciclosporina</p> <p>A timoglobulina, que também é um anticorpo policlonal antilinfócito T), é o comparador mais aproximado, mas com menos potência (dose mais baixa) ou mais risco (dose mais elevada). Se fosse usada como comparador, seria considerada para profilaxia de rejeição a dose de 1,25 - 2,5 mg/kg/dia durante 1 - 3 semanas, podendo considerar-se como tratamento médio 1,875 mg/Kg/dia durante 14 dias. Porém, também se pode considerar não haver alternativa na indicação proposta, seguindo o estudo clínico de Finke et al., de 2009 (publicação do Lancet de 2009, <i>online</i>, em Agosto).</p> <p>Atendendo ao facto dos esquemas terapêuticos e as consequências serem muito diferentes, não foi escolhida nenhuma alternativa farmacológica. Deste modo, a comparação é efectuada entre imunoglobina antilinfócitos adicionada a tratamento de base (profilaxia com metotrexato e ciclosporina) <i>versus</i> tratamento de base (profilaxia com metotrexato e ciclosporina).</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>O medicamento imunoglobina antilinfócitos, na indicação avaliada, destina-se a adicionar a tratamentos de base, não tendo comparador em eficácia e segurança, na indicação clínica em análise. O tratamento com imunoglobina antilinfócitos <i>versus</i> ausência de tratamento com imunoglobina antilinfócitos apresentou menos reacções agudas e crónicas de enxerto <i>versus</i> hospedeiro e menos mortalidade (marcador combinado: 21,4% vs 33,7%), não se verificando diferenças significativas no que respeita a recaídas, outro tipo de mortalidade, incluindo a devida a doenças infecciosas, e mortalidade global. Deste modo, concluí-se pela existência de valor terapêutico acrescentado associado à utilização de imunoglobina antilinfócitos, na indicação em avaliação.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<p>Termos de comparação</p>	<p>Imunoglobina antilinfócitos + tratamento de base</p> <p>Posologia média diária de 20 mg/Kg nos dias 3, 2 e 1 antes do transplante - dose média cumulativa: 60 mg/Kg (de acordo com o ensaio clínico de Finke et al., de 2009) + profilaxia com metotrexato e ciclosporina</p> <p>Tratamento de base: profilaxia com metotrexato e ciclosporina</p>
------------------------------------	---

Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Tendo em consideração os pressupostos assumidos no modelo do cenário base, a imunoglobina antilinfócitos permite uma poupança de € 2.606,00 por pessoa sujeita a transplante de células germinais hematopoiéticas, face ao tratamento de base, concluindo-se assim pela vantagem económica da utilização de imunoglobina antilinfócitos, na indicação em avaliação.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento do medicamento ATG-Fresenius
2. European Assessment Report (European Medicines Agency) do medicamento ATG-Fresenius
3. Civati G, Minetti E, Busnach G, Perego A, Brando B, Broggi ML, Sansalone V, Forti D. Low incidence of acute rejection in kidney grafts treated with initial quadruple therapy: a retrospective analysis comparing two ATGs. *Transplant Proc.* 1998; 30(4): 1343-5.
4. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, Volin L, Ruutu T, Heim DA, Schwerdtfeger R, Kolbe K, Mayer J, Maertens JA, Linkesch W, Holler E, Koza V, Bornhäuser M, Einsele H, Kolb HJ, Bertz H, Egger M, Grishina O, Socié G; ATG-Fresenius Trial Group. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(9):855-64.
5. Grüllich C, Ziegler C, Finke J. Rabbit anti T-lymphocyte globulin induces apoptosis in peripheral blood mononuclear cell compartments and leukemia cells, while hematopoietic stem cells are apoptosis resistant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Feb;15(2):173-82.

-
6. Norrby and Olausson, A randomized clinical trial using ATG Fresenius or ATG Merieux as induction therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1997; 29(7): 3135-6.
 7. 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). 299.
 8. Webster A, 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, Issue 2. Art. No.: CD004756. DOI: 10.1002/14651858.CD004756.pub3
 9. Documentação enviada pela empresa, não publicada.
-