

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

DCI – ALTEPLASE

Medicamento	Apresentação	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
ACTILYSE CATHFLO	Embalagem contendo 5 ampolas de 2 ml de pó e solvente para solução injectável ou para perfusão, doseadas a 2 mg/2ml- 5143029	*	*	Boehringer Ingelheim, Lda.

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

Data de autorização de utilização – 29-06-2011

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. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tratamento trombolítico no enfarte agudo do miocárdio: um regime de dosagem de 90 minutos (acelerado) - em doentes cujo tratamento possa ser iniciado nas primeiras 6 horas após o início dos sintomas; um regime de dosagem de 3 horas - em doentes cujo tratamento possa ser iniciado entre 6-12 horas após o início dos sintomas desde que o diagnóstico seja claramente confirmado. O Actilyse provou reduzir a mortalidade aos 30 dias em doentes com enfarte agudo do miocárdio.

Tratamento trombolítico na embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica: O diagnóstico deve ser confirmado, sempre que possível, por meios objectivos, nomeadamente angiografia pulmonar ou procedimentos não invasivos tais como cintigrafia pulmonar. Não há evidência de efeitos positivos na mortalidade e morbilidade tardia relacionadas com embolia pulmonar.

Tratamento fibrinolítico no acidente vascular cerebral isquémico agudo: O tratamento deve ser iniciado nas 3 horas subsequentes ao início dos sintomas de acidente vascular cerebral e após exclusão de hemorragia intracraniana, recorrendo a técnicas de imagiologia adequadas.

Tratamento trombolítico na oclusão de dispositivos de acesso venoso central, incluindo os utilizados para hemodiálise: O frasco para injectáveis de 2 mg é a única apresentação recomendada para utilização nesta indicação.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Tratamento trombolítico na oclusão de dispositivos de acesso venoso central, incluindo os utilizados para hemodiálise.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Tratamento trombolítico na oclusão de dispositivos de acesso venoso central, incluindo os utilizados para hemodiálise.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O alteplase é um medicamento eficaz e seguro que apresenta valor terapêutico acrescido, por não existir nenhum outro medicamento com esta indicação. O tratamento com alteplase apresenta custos inferiores aos das alternativas

terapêuticas e, portanto, vantagem económica *versus* essas alternativas.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A substância activa de Actilyse é o alteplase, um activador do plasminogénio tecidual humano recombinante, uma glicoproteína que activa o plasminogénio directamente em plasmina. Quando administrado intravenosamente, o alteplase permanece relativamente inactivo no sistema circulatório. Uma vez ligado à fibrina, é activado, induzindo

a conversão do plasminogénio em plasmina, conduzindo à dissolução de coágulos de fibrina. Devido à sua fibrino-especificidade, o alteplase numa dose de 100 mg conduz a uma modesta redução dos níveis de fibrinogénio circulante para cerca de 60% às 4 horas, o que é geralmente revertido para mais de 80% após 24 horas. O plasminogénio e alfa-2-antiplasmina reduziram para cerca de 20 e 35% respectivamente após 4 horas, e aumentaram outra vez para mais de 80% às 24 horas. Uma redução prolongada e marcada dos níveis de fibrinogénio circulante foi verificada apenas em alguns doentes.

Num estudo que incluiu mais de 40 000 doentes com enfarte agudo do miocárdio (GUSTO), a administração de 100 mg de alteplase durante 90 minutos, com perfusão simultânea de heparina intravenosa, conduziu a uma menor mortalidade após 30 dias (6,3%) quando comparada com a administração de estreptoquinase, 1,5 milhões de U durante 60 minutos com heparina subcutânea ou intravenosa (7,3%). Doentes tratados com Actilyse demonstraram uma maior taxa de permeabilidade dos vasos relacionados com enfarte 60 a 90 minutos após a trombólise, do que os doentes tratados com estreptoquinase. Não se notaram diferenças nas taxas de permeabilidade aos 180 minutos ou mais.

A mortalidade aos 30 dias é reduzida quando comparada com doentes que não estejam a receber terapêutica trombolítica.

A libertação do alfa-hidroxibutirato-dehidrogenase (HBDH) é reduzida. A função ventricular global, tal como a elasticidade da parede é menos alterada quando comparada com doentes que não receberam terapêutica trombolítica.

Em dois ensaios clínicos, mais de 1100 doentes predominantemente adultos com dispositivos de acesso venoso central não funcionais foram tratados com alteplase. As taxas de restituição da funcionalidade do cateter foram entre 74% e 77%, após uma dose, e entre 87% e 90%, após duas doses de alteplase. Em estudos com cateteres de hemodiálise, com tempos de contacto desde $\geq$ 2 horas até à sessão de diálise seguinte, foram notificadas taxas de restituição de funcionalidade comparáveis.

Num estudo com 310 crianças a taxa de restituição de funcionalidade do cateter de 83%, após uma ou duas doses de alteplase, foi semelhante à observada nos adultos. Um total de 432 doentes com idade inferior a 17 anos recebeu uma dose máxima de 2 mg de alteplase até duas vezes em ensaios piloto de limpeza de cateteres. Os resultados globais de segurança e eficácia foram semelhantes nos doentes pediátricos e adultos.

O alteplase é rapidamente eliminado da circulação sanguínea e metabolizado principalmente pelo fígado (depuração plasmática 550 - 680 ml/min.). A semi-vida plasmática $t_{1/2}$ α relevante é de 4-5 minutos. Isto significa que após 20 minutos, menos de 10 % do valor inicial está presente no plasma. Para a quantidade residual restante num compartimento profundo, foi determinada uma semi-vida β de cerca 40 minutos.

Quando Actilyse é administrado para restituir a funcionalidade de dispositivos de acesso venoso central, de acordo com as instruções, não é esperado que os níveis séricos de alteplase circulante atinjam concentrações farmacológicas. Se for administrada uma dose

de 2 mg de alteplase por bólus injectável directamente na circulação sistémica (em vez de instilada no cateter), é esperado que a concentração de alteplase circulante retome limites não detectáveis dentro de 30-60 minutos. Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47780&tipo_doc=rcm

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO²

A eficácia é mensurável pela capacidade de reutilização do sistema. O risco é quase menosprezável, inclusive em população pediátrica, nas doses usadas. De facto, a actuação do medicamento é essencial dentro do sistema. A quantidade que entra eventualmente no organismo é muito baixa (mesmo na criança), e após repetição da dose se necessário, a quantidade que entra em circulação é no máximo 1/10 da necessária para que ocorra fibrinólise. O risco de reacção anafiláctica, embora descrito para as administrações sistémicas é muito raro na primeira administração. Não houve nesta indicação, descrição de RAMs anafiláticas graves.

O facto de não existir nenhum outro medicamento com esta indicação e todas as estratégias de desentupimento serem *off label* dificulta a análise.

Um dado a favor da sua utilização na prática clínica é que, sabendo que os doentes podem desenvolver anticorpos contra o alteplase, o seu uso será restrito às situações em que as estratégias *off label* não foram eficazes.

Como conclusão, neste momento, não há medicamento comercializado/comparticipado para esta indicação. Deste modo, quando não

se consegue desentupir um sistema, o que se faz é usar alteplase que existe para outras indicações, fora de indicação, ou, em alternativa, substituir o sistema, que é muito mais arriscado. Deste modo, tratando-se de um medicamento eficaz e seguro, conclui-se pelo respectivo valor terapêutico acrescentado.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O tratamento com alteplase 2 mg tem um custo inferior ao tratamento com alteplase 50 mg (utilização *off-label*) e à substituição de cateter. Assim, a intervenção terapêutica associada ao alteplase 2 mg apresenta vantagem económica face às alternativas terapêuticas existentes.

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 do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ RCM do Actilyse

² Leslie, A.S. "Low dose Alteplase for hemodialysis catheter clearance", *Dialysis and transplantation*, vol 30, number 1, January 2001

³ Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial - the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. *J Vasc Intervent Radiol* 12 (8), 951 - 955 (2001)

⁴ Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, Hill PA, Li X, McCluskey ER, Semba CP Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central



venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. J Clin Oncol 20 (1), 317 - 324 (2002)

⁵Jacobs BR, Haygood M, Hingl J Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. J Pediatr 139 (4), 593 - 596 (2001)